

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Zur Beeinflussung der Wirkung von Strophanthin
durch Aldosteron, Furosemid und Spironolacton**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Astrid Gladisch
aus Stettin

Mainz 1976

Aus dem Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

ZUR BEEINFLUSSUNG DER WIRKUNG VON STROPHANTHIN DURCH
ALDOSTERON, FUROSEMID UND SPIRONOLACTON

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

ASTRID GLADISCH

aus

Stettin

Mainz 1976



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. P. Klein
Referent:	Prof. Dr. R. Krebs
Korreferent:	Prof. Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung: 8.7.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Methode	4
1. Versuchsanordnung	4
2. Versuchsdurchführung und Auswertung	5
3. Statistische Bearbeitung	11
C. Ergebnisse	12
1. Die Wirkung von Strophanthin	12
2. Die Wirkung des Aldosteronantagonisten Canrenoat	14
3. Die Wirkung von Strophanthin auf den mit Canrenoat-Natrium behandelten Herzmuskel	20
4. Die Wirkung von Aldosteron	26
5. Die Wirkung von Strophanthin bei gleichzeitiger Aldosterongabe	29
6. Die Wirkung von Furosemid	35
7. Die Wirkung von Strophanthin bei gleichzeitiger Furosemidgabe	35
8. Zur Wirkung der untersuchten Substanzen auf den Extrazellulärraum des isolierten Meerschweinchen- herzens	37
D. Diskussion	43
E. Zusammenfassung	53
F. Literaturverzeichnis	56

Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0097

A. EINLEITUNG

In klinischen Untersuchungen (Schröder et al., 1971; Schröder et al., 1972; Hüttemann und Schüren, 1972) wurde bei voll ausgeschöpfter Digitalistherapie nach Gabe von Spironolacton eine weitere Zunahme der Kontraktilitätsparameter beschrieben und als direkter positiv inotroper Effekt des Spironolacton gedeutet.

Da jedoch nach den in der Literatur vorliegenden Untersuchungen am Myocard verschiedener Tierspezies die Ergebnisse hinsichtlich der positiv inotropen Wirkung von Spironolacton widersprüchlich sind (Coraboeuf und Deroubaix, 1972; Tanz, 1962; Strauer et al., 1971; Tanz und Kerby, 1961), ist dieser Schluß wegen der nur indirekt erhaltenen Hinweise nicht ohne weiteres akzeptabel. Wegen der zahlreichen Einflußgrößen, die in vivo die Kontraktilität beeinflussen (Siegel, 1969; Jewell und Blinks, 1968), kann aus derartigen Messungen nicht entschieden werden, ob eine direkte myocardiale Wirkung des Spironolactons oder eine mögliche Veränderung z.B. von Vor- und Nachbelastung des Herzens für die Erhöhung der Kontraktilitätsparameter verantwortlich gewesen sein könnte.

Eine endgültige Klärung dieser Fragen ist somit nur am isolierten Herzmuskelpräparat mit der Möglichkeit der quantitativen Messung der Herzmuskelmechanik unter definierten Bedingungen insbesondere der Unabhängigkeit von extracardialen Einflüssen durchführbar. Hinzu kommt bei den klinischen Untersuchungen die Validität der ermittelten Kontraktilitätsparameter bei vorgeschädigtem Myocard (Strauer, 1973).

Darüber hinaus wurde ein direkter Vergleich der mitgeteilten Befunde insbesondere auch dadurch erschwert, daß die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse an verschiedenen Spezies mit unterschiedlichen Methoden

erhoben wurden und sich somit in den Untersuchungsbedingungen stark unterschieden.

In der vorliegenden Untersuchung sollte daher an isolierten Herzen die direkte Wirkung von Strophanthin und eines Aldosteronantagonisten auf das Ventrikelmyocard untersucht werden.

Zunächst interessierte eine mögliche Beeinflussung der therapeutischen Wirkung von Strophanthin durch Canrenoat. Da die Wirkung von Spironolacton möglicherweise relativ komplex sein könnte, sollte eine Untersuchung der Herzmuskelfunktion in vitro Hinweise auf die Wirkung des Aldosteronantagonisten auf das Ventrikelmyocard erbringen und dadurch gleichzeitig untersucht werden, inwieweit die wiederholt gemessene Erhöhung des intraventrikulären Druckes des Herzens unter Spironolacton durch indirekte Mechanismen erklärt werden kann. In dieser Hinsicht sollte ausgeschlossen werden, daß bei Anwendung von Substanzen mit diuretischer Wirkung (Meng, 1970) durch Veränderung des Extrazellulärtraumes gleichsinnige Änderungen der Vorbelastung des Herzens hervorgerufen werden können. Aus diesem Grunde wurde am volumenkonstant perfundierten Meerschweinchenherzen eine Analyse der Veränderung der Herzmuskelkontraktion nach Einwirkung von Canrenoat, Aldosteron und Furosemid durchgeführt.

Zur Beantwortung der Frage nach der Spezifität der Wirkung wurde vergleichend Aldosteron sowie Furosemid als Diuretikum mit anderem Angriffspunkt ebenfalls auf die Parameter der Herzmuskelkontraktion und die myocardiale Elektrolytkonzentration neben Strophanthin und Canrenoat untersucht.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurde die Beeinflussung der therapeutischen und toxischen Wirkung von Herzglykosiden durch die genannten

Substanzen am Beispiel der Wirkung von Strophanthin verglichen, da die in der Literatur beschriebene Unterdrückung glykosidinduzierter Arrhythmien durch Spironolacton (Coraboeuf und Deroubaix, 1972; Mattern, 1972; Billy, 1972; Selye et al., 1969; Tourniaire und Blum, 1972; Larcen et al., 1972) die Vermutung nach einer Hemmung der therapeutischen Wirkung nahelegte.

B. METHODE

1. Versuchsanordnung

Für die Untersuchungen wurden Herzen von Meerschweinchen (320-370 g) beiderlei Geschlechtes verwandt, die unter konstanten Fütterungsbedingungen (Altromin + H₂O ad libitum) gehalten wurden.

Die Perfusion der Herzen während der Versuche erfolgte volumenkonstant (10 ml/min) über die Aorta. Dazu wurde eine mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begaste Tyrodelösung (in mM/l: Ca⁺⁺ 0,9; K⁺ 5,4; Na⁺ 145; Mg⁺⁺ 1,05; Cl⁻ 145; HCO₃⁻ 11,9; H₂PO₄ 0,42; Glucose 11,0; EDTA 0,05) aus graduierten Vorratsgefäßen dem Herzen durch eine Schlauchpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) zugeführt. Vor Eingang in das Herz wurde die Nährlösung durch Wärmeschlangen geleitet und dort auf die Versuchstemperatur, die konstant 32°C betrug, aufgewärmt. Zur Vermeidung von Embolisierungen kleiner Coronaräste durch Schwebeteilchen in der Lösung waren zwischen Pumpe und Herz Filter (Millipore Prefilter AP 20) eingefügt. Die Versuchsaapparatur hatte zwei solche identische Kreisläufe, die über einen Fünfwegehahn mit dem Herzen verbunden werden konnten. Dadurch war ein rascher Wechsel der Perfusionslösungen möglich; zum anderen erlaubte die Verwendung des Fünfwegehahnes, daß die Lösung in dem nicht an das Herz angeschlossenen Kreislauf ständig kreiste und damit bei Umschaltung immer ausreichend O₂-gesättigte Lösung zur Verfügung stand. Durch ein im Seitenschluß unmittelbar vor Eingang in das Herz angeschlossenes Quecksilbermanometer erfolgte eine Kontrolle des Perfusionsdruckes, der unter Kontrollbedingungen etwa 35 mm Hg betrug.

Zur Messung des intraventrikulären Druckes wurde in den linken Ventrikel über den linken Vorhof und die Mitralis ein aus Planin^(R) angefer-

tigter Ballon ($\emptyset$ ca. 4 mm) eingebracht, der durch einen luftblasenfrei mit Flüssigkeit gefüllten Katheter ($\emptyset$ 0,2 cm; Länge 10 cm) mit einem mechanoelektrischen Druckwandler (Statnam Element P₂₃Db) verbunden war.

Die Registrierung erfolgte fortlaufend auf einem Direktschreiber (Helcoscriptor He 17, Fa. Hellige, Freiburg). Die Trägheit des Systems war so ausgelegt, daß eine phasen- und amplitudengerechte Erfassung des intraventrikulären Druckablaufes gewährleistet war. Die Herzen wurden konstant mit biphasischen Rechteckimpulsen (3 Hz, 4 msec, 50 V; Elektroden: Aortenkanüle, Druckkatheter; Reizgerät: Grass-Stimulator S 6) gereizt.

Zum Schutz gegen Abkühlung befand sich um das Herz ein Wärmemantel, der von temperaturkonstantem Aqua bidest vom Thermostaten gespeist wurde (Abb. 1).

2. Versuchsdurchführung und Auswertung

Nach Vorbehandlung mit 10 mg/kg i.p. Heparin-Na (Promonta, Hamburg) erfolgte die Tötung der Tiere durch Genickschlag. Die entnommenen Herzen wurden in carbogenbegaster Tyrodelösung bei ca. 4°C in einer Glasschale präpariert und sofort nach Kanülierung der Aorta an die Perfusionsapparatur angeschlossen. Bis zum Anschluß des Herzens vergingen im Mittel 5 Minuten. Danach wurde der Druckmeßballon durch das linke Herzkorn und die Mitralklappe in den linken Ventrikel eingebracht. Vor Versuchsbeginn wurde eine Äquilibrationszeit der Herzen von konstant 30 Minuten eingehalten. Im weiteren Versuchsablauf erfolgte die Zugabe der zu untersuchenden Substanzen zur Tyrodelösung kumulativ. Die gesamte Versuchsdauer wurde weitgehend konstant gehalten (130-140 min).

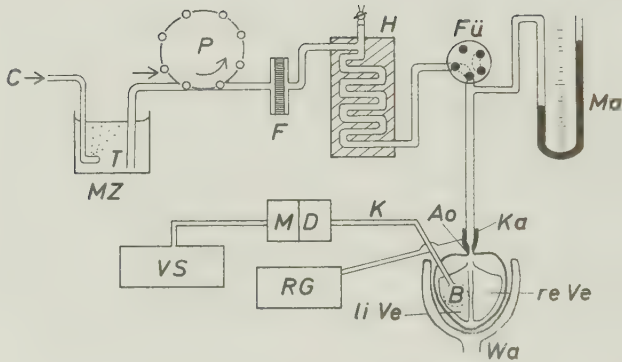


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Ao Aorta; B Ballon; C Carbogen; F Filter; Fü Fünfwegehahn; H Heizmantel mit Wärmeschlangen; K Druckkatheter; Ka Kanüle; Ma Hg-Manometer; MD Druckwandler; MZ Meßzylinder; P Pumpe; RG Reizgerät; T Tyrodelösung; liVe linker Ventrikel; reVe rechter Ventrikel; VS Verstärker und Schreiber; Wa Wärmemantel.

Die Stammlösungen von Aldodiencarbonsäure und Furosemid wurden unter geringer Zugabe von NaOH hergestellt, wobei die Zugabe zur Perfusionslösung keine Änderung des pH ($\text{pH } 7,3 \pm 1$) zur Folge hatte. Die Stammlösungen von Strophanthin und Aldosteron wurden mit Aqua bidest angesetzt. Der Extrazellulärraum wurde als Inulinraum bestimmt, zur Ermittlung des Vasaalraumes wurde Dextranblau verwendet. Inulin wurde direkt in der Tyrode, Dextranblau in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst. Die 3 g%ige Dextranblaulösung wurde mit einer Infusionspumpe (Braun, Melsungen) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min bis zum Äquilibrium nach 5 Minuten direkt vor dem Herzen in die Tyrodelösung infundiert und nach der Herzpassage in konstanten Zeitabständen analog den Kontrollen bei Inulinauswaschung (Abb. 2) aufgefangen. Die Bestimmung der Dextranblaukonzentrationen erfolgte mit dem Mikro-Sample-Spektrophotometer 300-N (Fa. Gilford) bei einer Wellenlänge von 590 nm.

Zur Bestimmung des Extrazellulärraumes wurde in allen Versuchen Inulin verwandt. Durch die parallel geschalteten Kreisläufe der Versuchsanordnung konnte die Inulinkonzentration von 300 mg% in einem Kanal nach einer Äquilibrierungszeit von 90 min mit der Inulinkonzentration von 100 mg% im anderen Kanal ausgewaschen werden.

Die Sammlung der Perfusatproben zur Inulinbestimmung erfolgte zunächst in 5-Sekundenabständen, nach der 2. Minute in Minutenabständen bis zur 7. Minute.

Am Versuchsende wurde zusätzlich in frischen Gewebeproben (100 mg vom rechten und linken Ventrikel) nach Enteiweißung mit Somogy-Lösung und NaOH die Inulinkonzentration im klaren Überstand festgestellt. Der Überstand wurde durch Abzentrifugation des Eiweißniederschlages (10 min x 2000 g; Kühlzentrifuge Christ) nach der Methode von Handelsmann et al.

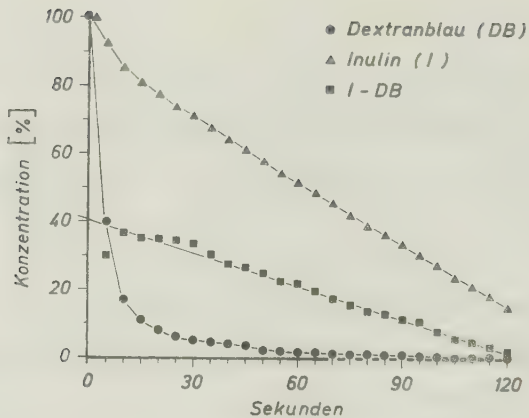


Abb. 2: Beispiel zur graphischen Analyse des Zeitverlaufes der Konzentration von Inulin (Dreiecke) und Dextranblau (Punkte) am isolierten Meerschweinchenherzen während der Auswaschperiode von zwei Minuten. Auf der Ordinate sind die Änderungen der Konzentration von Inulin und Dextranblau in Prozent der zum Aufladeende im Herzen befindlichen Menge beider Substanzen, auf der Abszisse die Zeit der Auswaschung aufgetragen. Die Größe des ECR wurde durch Extrapolation der Differenzkurve von Inulin- und Dextranblauauswaschung (Quadrate) gewonnen.

(1954) bei 623 nm im Photometer (Fa. Eppendorf, Hamburg) gemessen und in $\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ Feuchtgewicht (FG) oder in Prozent des Perfusionsmediums im gleichen Lösungsraum errechnet.

Nach Berechnung der Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen der Inulinabgabe aus den Herzen wurde der Inulinanteil in der Auswaschlösung (100 mg%) von diesem subtrahiert.

Zu der am Versuchsende im gesamten Herzmuskel vorhandenen Inulinmenge wurde die pro Minute aus dem Herzen bei der Auswaschung abgegebene Inulinmenge kumulativ hinzuaddiert und in % des dadurch gewonnenen Wertes zum Zeitpunkt Null (Aufladeende) berechnet.

Für die Bestimmung der Dextranblaukinetik wurden sogleich die gemittelten Extinktionsreihen kumulativ addiert und ebenfalls in Prozent bezogen auf das Aufladeende ausgedrückt. Von der Inulinkurve wurden die unter Dextranblau erhaltenen Werte abgezogen und damit der Anteil des Vasalraumes an der Inulinauswaschkurve korrigiert.

Die Darstellung der Entladekurven (Abb. 2) zeigte einen gekrümmten Verlauf. Eine graphische Analyse (Solomon, 1960) durch Subtraktion der jeweils langsamsten Komponente von der gesamten Kurve unter Zugrundelegen der aus den linearen Abschnitten errechneten Regressionsgeraden ermöglichte die quantitative Erfassung unterschiedlich schnell austauschender Inulinkompartimente (K_1 und K_2), wobei K_2 im wesentlichen wegen der geringen Größe vernachlässigt werden konnte. Durch Extrapolation der linearen Abschnitte auf das Aufladeende und den damit ermittelten Schnittpunkten (y') mit der Ordinate konnte der zu $\frac{y'}{2}$ gehörige Abszissenwert als $\frac{t}{2}$ (Halbwertszeit) graphisch ermittelt werden (Abb. 2).

Durch Subtraktion der im entsprechenden Dextranblauraum enthaltenen Inulinmenge von der Gesamtinulinkonzentration im System zu Entladebeginn

und unter Berücksichtigung des in jedem Herzen ermittelten Inulingehaltes war es möglich, einen Vergleich des im Herzen am Versuchsende ermittelten mit dem aus der Auswaschkurve extrapolierten Inulinraumes vorzunehmen.

In den Untersuchungen wurden folgende Substanzen verwendet: Strophanthin (g-Strophanthin, E. Merck, Darmstadt), Aldadien (Aldadiencarbonsäure, Boehringer, Mannheim), Aldosteron (Ciba, Wehr-Baden), Furosemid (Hoechst, Frankfurt), Inulin (Inulin purissimum, Boehringer, Mannheim), Dextranblau (Serva, Heidelberg), Heparin-Natrium (Promonta, Hamburg).

Die fortlaufend registrierten Druckkurven wurden im Äquilibrium auf dem Direktschreiber mit einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 100 mm/sec aufgelöst. Daraus wurde unter Berücksichtigung der Eichung der Meßanordnung die Kontraktionskraft $P_{\max}$ (mm Hg), die Kontraktionsgeschwindigkeit dp/dt_c (mm Hg/sec), die Relaxationsgeschwindigkeit dp/dt_r (mm Hg/sec) und die Zeiten der Kontraktion (TPT = Phase der Kontraktion, RT = Phase der Erschlaffung und die Systolendauer = SD) in Millisekunden bestimmt (Hüsing, 1973).

Nach Beendigung der Versuche wurde sowohl vom rechten, als auch vom linken Ventrikel jeweils 100 mg Feuchtgewichtsgewebe (Feuchtgewicht = FG) im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz bei 110°C 24 Stunden getrocknet, erneut gewogen (Trockengewicht = TG), verascht und die Elektrolyte Calcium, Natrium, Kalium, Magnesium nach Auflösung der Asche in 2 ml 0,1 n HCl und nach Zusatz 0,25%iger $SrCl_2$ -Lösung zur Maskierung von Phosphaten atomabsorptionsspectrophotometrisch (Perkin Elmer 404) bei folgenden Wellenlängen bestimmt: K^+ 383 nm; Na^+ 330,3 nm; Ca^{++} 211,4 nm; Mg^{++} 285,4 nm.

3. Statistische Bearbeitung

Von den Meßergebnissen wurden Mittelwerte (arithmetisches Mittel) gebildet ($\bar{x}$) und als Streuungsmaß der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der angegebenen Anzahl (n) der Versuche berechnet.

Lineare Zusammenhänge zweier Variablen wurden mit der Korrelations- und Regressionsanalyse geprüft. Zum Vergleich mehrerer Gruppen wurde die einfache Varianzanalyse benutzt. Dieses Verfahren gibt allgemein eine Aussage über Unterschiede der Gruppenmittelwerte. Zur Lokalisation sich ergebender Unterschiede wurde der Test von Scheffé herangezogen. Als statistische Signifikanzgrenze wurde das 1% Niveau festgesetzt ($p < 0,01$), als statistisch auffällig wurden Ergebnisse auf dem 5% Niveau ($p < 0,05$) gewertet (Sachs, 1974).

C. ERGEBNISSE

1. Die Wirkung von Strophanthin

Die Wirkung von Strophanthin wurde bei kumulativer Dosierung in einem Konzentrationsbereich zwischen 1 bis 5×10^{-7} M/l untersucht. In Abhängigkeit von der Strophanthinkonzentration kam es zu einer Zunahme der intraventrikulären Druckentwicklung. Bei der höchsten Strophanthinkonzentration von 5×10^{-7} M/l (Tab. 1) wurde im Mittel ein Anstieg des intraventrikulären Druckes um 80% gegenüber der Ausgangslage gemessen.

Im Bereich dieser Strophanthinkonzentration (5×10^{-7} M/l) traten bereits toxische Effekte auf, die sich in Form von ventrikulären Extrasystolen und in der Abnahme des intraventrikulären Druckes äußerten. Versuche, bei denen toxische Effekte auftraten, wurden nicht zur Beurteilung des positiv inotropen Effektes herangezogen. Vergleichbar der intraventrikulären Druckentwicklung wurde unter Strophanthin eine konzentrationsabhängige Steigerung sowohl der Kontraktions- (dp/dt_c) als auch der Erschlaffungsgeschwindigkeit (dp/dt_r) um jeweils etwa 100% beobachtet. Dieser gegenüber der prozentualen Zunahme des intraventrikulären Druckes stärkere Anstieg der Geschwindigkeitsparameter war statistisch nicht signifikant.

Absolut stiegen die Werte der Geschwindigkeitsparameter vom Kontrollwert 6298 mm Hg/sec unter Strophanthin auf maximal 13901 mm Hg/sec für dp/dt_c an. Im gleichen Konzentrationsbereich wurden die Relaxationsgeschwindigkeiten von 4842 mm Hg/sec auf 10389 mm Hg/sec erhöht (Tab. 1).

Die Kontraktionszeit (TPT), die unter Kontrollbedingungen 145 ± 3 msec betrug, war statistisch nicht signifikant bei der Strophanthinkonzentration

Stromanthin-
konzentration
($\times 10^{-7}$ M/l)

Ktr.	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_p [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
1	41 ± 6 (13)	6298 ± 688 (13)	4842 ± 657 (13)	145 ± 3 (13)	186 ± 2 (13)	330 ± 2 (13)
2	55 ± 8 (6)	8215 ± 598 (6)	5327 ± 430 (6)	134 ± 3 (6)	194 ± 3 (6)	329 ± 2 (6)
3	57 ± 8 (11)	9042 ± 844 (11)	6864 ± 746 (11)	138 ± 2 (11)	188 ± 2 (11)	326 ± 1 (11)
4	62 ± 10 (13)	10244 ± 1037 (13)	7822 ± 852 (13)	139 ± 2 (13)	191 ± 2 (13)	331 ± 1 (13)
5	69 ± 9 (9)	11733 ± 1073 (9)	9168 ± 1040 (9)	140 ± 6 (9)	187 ± 5 (9)	326 ± 1 (9)
6	84 ± 6 (8)	13901 ± 1219 (8)	10389 ± 822 (8)	140 ± 3 (8)	189 ± 3 (8)	327 ± 1 (8)

Tab. 1: Kontraktionsparameter des isolierten Meerschweinchenherzens unter Kontrollbedingungen (Ktr.) sowie nach
Einwirkung von Strophanthin (Konzentrationsangaben in der linken Spalte in M/l). Angegeben sind die Mittelwerte
($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen
($P_{\max}$ = intraventrikulärer Druck, dp/dt_c = Kontraktionsgeschwindigkeit, dp/dt_p = Relaxationsgeschwindigkeit,
TPT = Phase der Kontraktion, RT = Phase der Relaxation, SD = Systolendauer).

von 5×10^{-7} M/l vom Kontrollwert unterschieden. Die Erschlaffungszeit betrug bei der Kontrolle 186 ± 2 msec und blieb unter der Einwirkung von 5×10^{-7} M/l Strophanthin unverändert.

Die Gesamtsystolendauer war demzufolge bei einer absoluten Abnahme von ca. 3 msec gegenüber der Kontrolle (Tab. 1) bei der höchst angewandten Strophanthinkonzentration unverändert (Tab. 1).

Die Messung der Elektrolyte im Herzmuskelgewebe erfolgte am Versuchsende, d.h. im toxischen Bereich der Strophanthinwirkung.

Dabei ergab sich für beide Ventrikel eine Erhöhung der Konzentrationen von Calcium und Magnesium (Tab. 2, Abb. 3). Im Gegensatz zu den Kontrollbedingungen, bei denen die Calciumkonzentration im rechten und linken Herzmuskelgewebe identisch war, wurde unter Strophanthin ein statistisch signifikant ($p < 0,01$) höherer Anstieg der Calciumkonzentration im rechten Ventrikel (um 51%) im Vergleich zum linken Ventrikel (um 26%) gefunden. Dagegen bestand für Magnesium weder unter Kontrollbedingungen noch nach Einwirkung von Strophanthin ein Unterschied zwischen beiden Ventrikeln.

Eine Erhöhung der Natrium- und Kaliumkonzentration konnte nur für den rechten Ventrikel im Ausmaß von 75% für Natrium bzw. 24% für Kalium statistisch signifikant gesichert werden. Im linksventrikulären Myocard bestand keine Steigerung der Kalium- und Natriumkonzentration durch toxische Strophanthinkonzentrationen.

2. Die Wirkung des Aldosteronantagonisten Canrenoat

Canrenoat-Natrium wurde in Übereinstimmung mit den Strophanthinversuchen kumulativ im Konzentrationsbereich von 1×10^{-5} M/l bis 1×10^{-3} M/l zur Tyrodelösung hinzugegeben. Canrenoat verursachte im genannten Konzentrationsbereich eine konzentrationsabhängige, statistisch signifikante

		Natrium [$\mu\text{M}/100 \text{ ml FG}$]	Kalium [$\text{mM}/100 \text{ mg FG}$]	Calcium [$\text{mM}/100 \text{ mg FG}$]	Magnesium [$\text{mM}/100 \text{ mg FG}$]
Kontrollen	Herz				
	li.	$8 \pm 0,8$	6161 ± 809	107 ± 12	639 ± 67
	Herz re.	$8 \pm 0,7$	5843 ± 877	100 ± 5	587 ± 69
Strophanthin	Herz				
	li.	$10 \pm 0,7$	6618 ± 960	$135 \pm 17^{\bullet}$	$1021 \pm 166^{\bullet}$
	Herz re.	$14 \pm 0,9^{\bullet}$	$7264 \pm 543^{\bullet}$	$151 \pm 32^{\bullet}$	$1038 \pm 134^{\bullet}$

Tab. 2: Elektrolytkonzentrationen im linken und rechten Herzmuskel des Meerschweinchens unter Kontrollbedingungen sowie nach Einwirkung von Strophanthin [$5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$]. Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen. Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) gegenüber der Kontrolle sind mit einem Punkt gekennzeichnet.

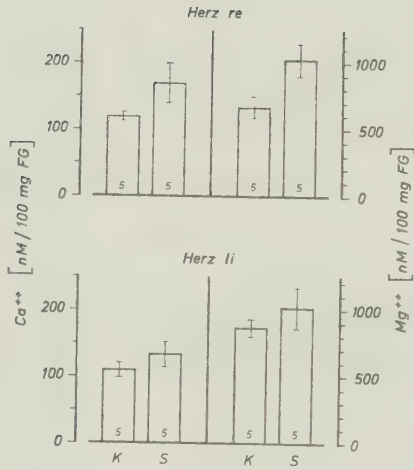


Abb. 3: Vergleich der Calciumkonzentration (auf der linken Ordinate in nM/100 mg FG) und der Magnesiumkonzentration (auf der rechten Ordinate in nM/100 mg FG) unter Kontrollbedingungen (K) sowie nach Einwirkung von Strophanthin $[S = 5 \times 10^{-7} \text{ M/l}]$ im rechten (oberer Teil) und im linken (unterer Teil) Ventrikel des Meerschweinchenherzens. Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen.

Abnahme des intraventrikulären Druckes sowie der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit um etwa den gleichen Betrag von 70% ($p < 0,01$).

Die Dauer der Kontraktionsphase verkürzte sich von 150 msec auf 137 msec ($p < 0,01$), dagegen nahm die bis zur vollständigen Erschlaffung benötigte Zeit von 185 msec auf 193 msec geringfügig, jedoch statistisch signifikant zu ($p < 0,01$) (Tab. 3).

Gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten wurde durch Canrenoat die Kontraktionsdauer statistisch nicht signifikant beeinflusst. Die Erniedrigung des intraventrikulären Druckes begann bei 1×10^{-5} M/l und wurde deutlich ab 5×10^{-5} M/l Canrenoat-Natrium. Die Verringerung des intraventrikulären Druckes erreichte zwischen 5×10^{-4} und 1×10^{-3} M/l Canrenoat-Natrium bei 15 mm Hg ein Äquilibrium (Abb. 4). Zeitlich trat die Abnahme unabhängig von der Konzentration im Mittel nach 2 Minuten ein und erreichte nach ca. 10 Minuten das Maximum.

Es ließ sich eine gute Korrelation ($r = 0,98$) zwischen $P_{\max}$ und der Kontraktions- bzw. Relaxationsgeschwindigkeit nachweisen.

Der myocardiale Elektrolytgehalt wurde nach Einwirkung von Canrenoat-Natrium in der Konzentration von 1×10^{-3} M/l am Ende der Versuche bestimmt. In beiden Kammeranteilen kam es zu einer statistisch signifikanten ($p < 0,01$) Abnahme des myocardialen Calcium-Nettogehaltes um 20-30 Prozent gegenüber den Kontrollen (Tab. 5, Abb. 6). Die Konzentrationen von Natrium und Magnesium blieben unverändert, dagegen stieg die Kaliumkonzentration im linken Ventrikel um 9 Prozent signifikant ($p < 0,01$) an (Tab. 5).

Canrenoat-Na-Konzentration [M/l]	dp/dt _c	dp/dt _r	TPT	RT	SD
Ktr.	6861 ± 693	5651 ± 518	150 ± 3	185 ± 4	335 ± 1
1 x 10 ⁻⁵	6824 ± 799	5174 ± 492	150 ± 4	187 ± 3	337 ± 1
5 x 10 ⁻⁵	5423 ± 695	4253 ± 536	147 ± 4	182 ± 10	340 ± 1
1 x 10 ⁻⁴	4537 ± 502	3521 ± 450	145 ± 3	191 ± 2	336 ± 1
5 x 10 ⁻⁴	3346 ± 514	1923 ± 245	140 ± 3	197 ± 3	337 ± 1
1 x 10 ⁻³	2312 ± 363	1605 ± 279	137 ± 2	193 ± 5	331 ± 5

Tab. 3: Konzentrations-Wirkungsbeziehung von Canrenoat-Na an dp/dt_c [mm Hg/sec], dp/dt_r [mm Hg/sec], sowie an den Kontraktionszeiten TPT, RT und SD [msec]. Konzentrationsangaben sind in der linken Spalte in M/l aufgeführt, Ktr. = Kontrolle. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 7, bei 1 x 10⁻³ M/l aus 4 Einzelversuchen.

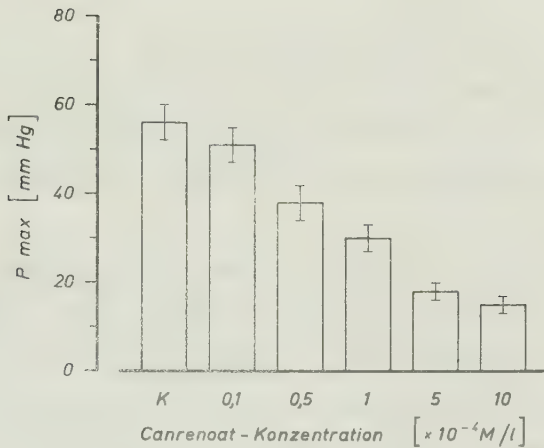


Abb. 4: Änderung des intraventrikulären Druckes [P_{max}]

[Ordinate in mm Hg] durch steigende Canrenoatkonzentrationen
[Grundlinie in M/l] im Vergleich zur Kontrolle [K] im linken
Ventrikel des isolierten Meerschweinchenherzens.

Angabegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler der
Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 4 bis 7 Einzelversuchen.

3. Die Wirkung von Strophanthin auf den mit Canrenoat-Natrium behandelten Herzmuskel

Um den Einfluß des Aldosteronantagonisten auf die Wirkung von Herzglykosiden zu überprüfen, wurde nach Vorbehandlung der Meerschweinchenherzen mit Canrenoat-Natrium (5×10^{-4} M/l) die positiv inotrope Wirkung von Strophanthin bei weiterer Anwesenheit von Canrenoat-Natrium untersucht.

Nach Einwirkung von Strophanthin wurde die Ausgangslage vor Einwirken von Canrenoat-Natrium bei einer Konzentration von 3×10^{-7} M/l Strophanthin wieder erreicht (Tab. 4), wobei sich der untersuchte Strophanthinkonzentrationsbereich von 1 bis 5×10^{-7} M/l erstreckte.

Der Anstieg des intraventrikulären Druckes in den einzelnen Strophanthinkonzentrationen war nach Vorbehandlung mit Canrenoat-Natrium trotz der deutlich veränderten Ausgangslage, bei der die Strophanthinwirkung begonnen wurde, nicht von der Wirkung steigender Strophanthinkonzentrationen auf unbehandelte Herzen unterschieden.

Keineswegs konnte bei jeder Konzentrationsstufe von Strophanthin nach Vorgabe von Canrenoat-Natrium eine Änderung der Glykosidwirkung beobachtet werden. Dies wird aus Abb. 5 deutlich, in der ein prozentualer Vergleich der Wirkung von Strophanthin auf unbehandelte und Canrenoat-Natrium behandelte Herzen angestellt wurde. Die statistische Überprüfung ergab keinen Unterschied in der Steilheit des Kurvenverlaufes zwischen diesen beiden Gruppen. Dementsprechend war der intraventrikuläre Druck absolut bei gleichzeitiger Anwesenheit von Canrenoat-Natrium auf jeder molaren Konzentrationsstufe des Strophanthin im Vergleich zu den Kontrollversuchen geringer. Eine weitere Steigerung der Strophanthinkonzentration zur

Konz. M/l	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
Kontrolle	49 ± 2 (7)	6530 ± 347 (7)	4668 ± 388 (7)	136 ± 2 (7)	190 ± 1 (7)	326 ± 1 (7)
Can. 5×10^{-4}	23 ± 1 (7)	3106 ± 284 (7)	2373 ± 246 (7)	135 ± 1 (7)	192 ± 2 (7)	327 ± 1 (7)
Stroph. 1×10^{-7}	28 ± 3 (7)	4078 ± 313 (7)	2743 ± 374 (7)	140 ± 2 (7)	182 ± 1 (7)	322 ± 2 (7)
" 2×10^{-7}	37 ± 4 (7)	5788 ± 569 (7)	3891 ± 476 (7)	143 ± 1 (7)	184 ± 3 (7)	327 ± 1 (7)
" 3×10^{-7}	47 ± 4 (7)	6073 ± 1246 (7)	5468 ± 491 (7)	145 ± 2 (7)	177 ± 6 (7)	322 ± 5 (7)
" 4×10^{-7}	52 ± 3 (6)	7803 ± 371 (6)	6212 ± 309 (6)	136 ± 1 (6)	190 ± 3 (6)	327 ± 1 (6)
" 5×10^{-7}	55 ± 6 (6)	8195 ± 1117 (6)	6660 ± 890 (6)	135 ± 2 (6)	191 ± 3 (6)	325 ± 1 (6)

Tab. 4: Verhalten von $P_{\max}$, dp/dt_c , dp/dt_r und der Kontraktionszeiten [TPT, RT, SD] unter Kontrollbedingungen [Kontrolle], unter Einfluß von Canrenoat-Natrium 5×10^{-4} M/l [Can.] sowie bei nachfolgender Einwirkung von Strophanthin [Stroph. $1 - 5 \times 10^{-7}$ M/l] im linken Ventrikel des isolierten Meerschweinchenherzens.

Angabegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern gesetzten Anzahl von Einzelversuchen.

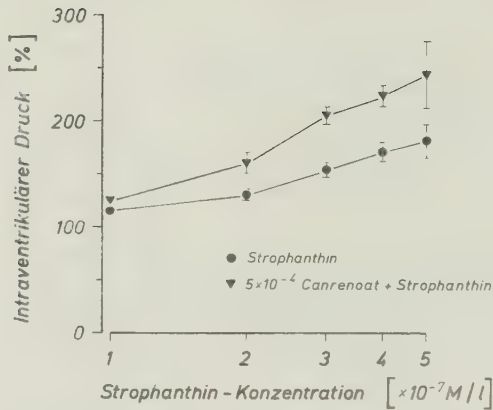


Abb. 5: Verhalten des intraventrikulären Druckes (in % des Ausgangswertes auf der Ordinate) im linken Ventrikel von Meerschweinchenherzen in Abhängigkeit von der Strophanthinkonzentration (M/l, logarithmische Auftragung auf der Abszisse). Dargestellt ist die Wirkung von Strophanthin mit (Dreiecke) und ohne (Punkte) Canrenoat- [5×10^{-4} M/l] Anwesenheit.

Bei Canrenoat-Strophanthineinfluß wurde der intraventrikuläre Druck nach Einwirken von 5×10^{-4} M/l Canrenoat-Natrium gleich 100% gesetzt, im Gegensatz zur Strophanthinkurve, bei der die Kontrolle den 100%-Wert darstellt.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 bis 7 Einzelversuchen.

Erreichung des gleichen intraventrikulären Druckes bei 5×10^{-7} M/l Strophanthin war nicht möglich, weil auch unter Canrenoat-Natrium (5×10^{-4} M/l) toxische Glykosideffekte (Arrhythmien, Abnahme des intraventrikulären Druckes) von den gleichen molaren Strophanthinkonzentrationen hervorgerufen wurden. Es war daher unter Canrenoat-Natrium nicht möglich, den intraventrikulären Druck durch Strophanthin wie unter Kontrollbedingungen zu ernennen. Daraus geht gleichzeitig hervor, daß das Auftreten von Arrhythmien unabhängig von der Höhe des erreichten intraventrikulären Druckes erfolgte.

Die Geschwindigkeiten der Herzmuskelkontraktion (dp/dt_c und dp/dt_r) verhielten sich analog mit einer Korrelation zum intraventrikulären Druck von $r = 0,96$ für dp/dt_c und dp/dt_r . Dementsprechend ergab sich keine Veränderung im zeitlichen Ablauf der Kontraktion (Tab. 4). Die nach alleiniger Strophanthingabe gefundene Zunahme der Calcium- und Magnesiumkonzentrationen ließ sich auch unter kombinierter Einwirkung von Canrenoat-Natrium und Strophanthin etwa im gleichen Ausmaß nachweisen (Tab. 5, Abb. 6). Eine Ausnahme bildete die Calciumkonzentration im rechten Ventrikel, die 25% unter dem gefundenen Wert nach alleiniger Strophanthingabe lag. Zusätzlich kam es unter Canrenoat-Natrium- und Strophanthingabe zu einer statistisch signifikanten Erhöhung ($p < 0,01$) von Natrium und Kalium in der Muskulatur beider Herzkammern, wobei im Vergleich zu Strophanthin der Natriumgehalt um 20 bis 50% und der Kaliumgehalt um 13% linksventrikulär höher waren. Rechtsventrikulär nahm die Kaliumkonzentration gegenüber Strophanthin um 15% ab.

Im Vergleich zu den Kontrollen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) bei allen gemessenen Elektrolytkonzentrationen linksventrikulär, wobei die Konzentrationszunahme von Natrium mit ca.

	$\text{Na}^+ \left[\frac{\mu\text{M}}{100 \text{ mg FG}} \right]$	$\text{K}^+ \left[\frac{\text{nM}}{100 \text{ mg FG}} \right]$	$\text{Ca}^{++} \left[\frac{\text{nM}}{100 \text{ mg FG}} \right]$	$\text{Mg}^{++} \left[\frac{\text{nM}}{100 \text{ mg FG}} \right]$
Canrenoat $5 \times 10^{-4} \text{ M/l}$	Herz 1 i. re.	$8 \pm 0,2 \text{ (8)}$ $9 \pm 0,2 \text{ (7)}^+$	$6747 \pm 216 \text{ (8)}^\bullet$ $5905 \pm 201 \text{ (7)}^+$	$700 \pm 16 \text{ (8)}^+$ $621 \pm 26 \text{ (7)}^+$
		$\text{Na}^+ \left[\frac{\mu\text{M}}{100 \text{ mg FG}} \right]$	$\text{K}^+ \left[\frac{\text{nM}}{100 \text{ mg FG}} \right]$	$\text{Ca}^{++} \left[\frac{\text{nM}}{100 \text{ mg FG}} \right]$
Canrenoat $5 \times 10^{-4} \text{ M/l}$	Herz 1 i. re.	$15 \pm 3 \text{ (7)}^\bullet$ $12 \pm 0,7 \text{ (7)}^\bullet$	$7450 \pm 817 \text{ (7)}^\bullet$ $6217 \pm 603 \text{ (7)}^+$	$140 \pm 13 \text{ (7)}^\bullet$ $114 \pm 13 \text{ (7)}^\bullet$
Strophanthin $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$	Herz 1 i. re.			$976 \pm 77 \text{ (7)}^\bullet$ $936 \pm 76 \text{ (7)}^\bullet$

Tab. 5: Wirkung von Canrenoat $\left[5 \times 10^{-4} \text{ M/l} \right]$ (obere Tabelle) und zusätzliche Strophanthinbehandlung $\left[5 \times 10^{-7} \text{ M/l} \right]$ (untere Tabelle) auf die Elektrolytkonzentrationen im linken und rechten Herzmuskel des Meerschweinchens. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen. Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) gegenüber der Kontrolle sind mit einem Punkt, gegenüber den Strophanthinversuchen (Tab. 2) mit einem Kreuz gekennzeichnet.

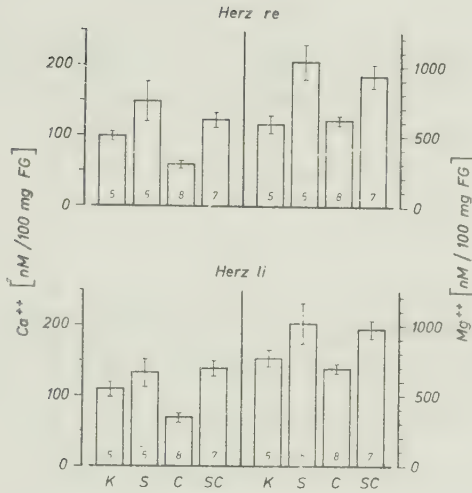


Abb. 6: Der Calciumgehalt $[nM/100\text{ mg FG}]$ linke Ordinaten und der Magnesiumgehalt $[nM/100\text{ mg FG}]$ rechte Ordinaten im rechten und linken Ventrikel des isolierten Meerschweinchenherzens bei Kontrolle (K) und nach Einwirkung von Strophanthin $[S, 5 \times 10^{-7}\text{ M/l}]$, Canrenoat $[C, 1 \times 10^{-3}\text{ M/l}]$ und Canrenoat mit Strophanthin $[SC, S, 5 \times 10^{-7}\text{ M/l}, C, 5 \times 10^{-4}\text{ M/l}]$.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) bei der in den Säulen eingetragenen Anzahl von Einzelversuchen.

80 Prozent am größten war. Die Elektrolyte im rechtsventrikulären Myocard nahmen im Vergleich zu den Kontrollen (Tab. 5) bis auf die Kaliumkonzentration signifikant ($p < 0,01$) zu. Die prozentuale Zunahme gegenüber den Kontrollen war bei allen erwähnten Elektrolyten rechtsventrikulär geringer.

4. Die Wirkung von Aldosteron

Aldosteron führte in Konzentrationen von 1×10^{-9} bis 1×10^{-5} M/l zu einer geringfügigen Abnahme des intraventrikulären Druckes sowie der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit um 15 bis 30 Prozent gegenüber der Ausgangslage. Diese Veränderung war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Zeitparameter der Kontraktion veränderten sich nicht (Tab. 6).

Die Konzentration von Calcium wurde im Vergleich zu den Kontrollherzen unter Aldosteron (1×10^{-5} M/l) statistisch signifikant ($p < 0,01$) um ca. 10% im linksventrikulären Myocard verringert und stieg um den gleichen Betrag rechtsventrikulär an. Der Natriumgehalt blieb bei den geprüften Muskelproben des linken Ventrikels konstant gegenüber der Kontrollgruppe, im rechten Anteil der Kammermuskulatur kam es zu einem statistisch auffälligen Anstieg ($p < 0,05$) um ca. 20 Prozent. Von den im Myocard des Meerschweinchens geprüften Elektrolyten zeigte Kalium den höchsten Anstieg mit einer prozentualen Steigerung um 26 bis 34 Prozent gegenüber den Kontrollen. Dementgegen blieben die Magnesiumkonzentrationen in beiden Ventrikeln unverändert (Tab. 7, Abb. 8).

Aldosteron Konz. M/l	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	[SD msec]
Kontrolle	54 ± 4 (9)	7136 ± 573 (9)	4657 ± 385 (9)	140 ± 2 (9)	188 ± 2 (9)	328 ± 1 (9)
1×10^{-9}	50 ± 4 (9)	6295 ± 434 (9)	4498 ± 357 (9)	140 ± 2 (9)	190 ± 2 (9)	329 ± 1 (9)
1×10^{-8}	47 ± 4 (9)	6014 ± 365 (9)	4366 ± 322 (9)	138 ± 2 (9)	191 ± 3 (9)	328 ± 1 (9)
1×10^{-7}	46 ± 4 (9)	5923 ± 349 (9)	4274 ± 331 (9)	137 ± 3 (9)	190 ± 3 (9)	327 ± 1 (9)
1×10^{-6}	43 ± 3 (9)	5588 ± 353 (9)	4031 ± 330 (9)	139 ± 3 (9)	190 ± 3 (9)	330 ± 1 (9)
1×10^{-5}	37 ± 6 (4)	4952 ± 537 (4)	3805 ± 668 (4)	140 ± 7 (4)	195 ± 9 (4)	335 ± 2 (4)

Tab. 6: Verhalten von $P_{\max}$, dp/dt_c , dp/dt_r und der Kontraktionszeiten [TPT, RT, SD] bei verschiedenen Aldosteronkonzentrationen [linke Spalte in M/l] gegenüber der Kontrolle. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen.

	Natrium	Kalium	Calcium	Magnesium
Aldosteron				
1 x 10 ⁻⁵ M/l				
Herz li.	7,6 ± 0,9 (9) ⁺	8278 ± 116 (9) ⁺	89,6 ± 14 (9) ⁺	774 ± 15 (8) ⁺
Herz re.	9,3 ± 0,3 (8) ⁰⁺	7315 ± 247 (8) ³	115 ± 13 (8) ⁺	749 ± 21 (8) ⁺

Tab. 7: Veränderungen der Netto-Konzentration in $[\mu\text{M}/100 \text{ mg FG}]$ für Natrium und in $[\text{nM}/100 \text{ mg FG}]$ für Kalium, Calcium und Magnesium unter Fixwirkung von Aldosteron $[1 \times 10^{-5} \text{ M/l}]$ in der rechten und linken Ventrikelmuskulatur des Meerschweinchenherzens. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen. Statistisch signifikante Unterschiede zur Kontrolle sind mit einem Punkt ⁺ ($p < 0,01$), auffällige Unterschiede mit einem Punkt im Kreis ⁰ ($p < 0,05$) und statistisch nicht signifikante Differenzen zu den Streptanthinversuchen mit einem Kreuz + ($p < 0,01$) versehen (s. dazu Tab. 2 und Tab. 5).

5. Die Wirkung von Strophanthin bei gleichzeitiger Aldosterongabe

Der Einfluß von Aldosteron auf die positiv inotrope Wirkung von Strophanthin wurde bei Anwesenheit von Aldosteron in Konzentrationen von $1,3 \times 10^{-8}$ M/l und $1,3 \times 10^{-6}$ M/l untersucht (Tab. 8 und 9). Die Dosiswirkungskurve von Strophanthin wurde durch Aldosteron in beiden Konzentrationen nicht verändert (Abb. 7).

Die Korrelationsanalyse (r) zwischen dem intraventrikulären Druck ($P_{\max}$), der Kontraktionsgeschwindigkeit (dp/dt_c) bzw. der Erschlaffungs-
geschwindigkeit (dp/dt_r) unter Strophanthineinfluß (5×10^{-7} M/l) und den Aldosteronkonzentrationen ($1,3 \times 10^{-8}$ M/l bzw. $1,3 \times 10^{-6}$ M/l) betrug im Mittel $r = 0,99$. Beim Vergleich der Elektrolytkonzentrationen nach Zugabe von Strophanthin (5×10^{-7} M/l) zu Aldosteron ($1,3 \times 10^{-6}$ M/l) mit denen unter alleinigen Strophanthineinfluß (5×10^{-7} M/l) ergab sich eine signifikante ($p < 0,01$) Erhöhung für Natrium und Kalium im linksventrikulären sowie für Calcium im rechtsventrikulären Myocard (Tab. 10). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg für Natrium und Kalium um jeweils 20% bzw. 30%, für Calcium um 7%, gegenüber dem Anstieg bei alleiniger Strophanthingabe. Die Magnesiumkonzentrationen änderten sich unter den beschriebenen Versuchsbedingungen im Vergleich zur Wirkung von Strophanthin nicht (Abb. 8). Bei der Aldosteronkonzentration von $1,3 \times 10^{-8}$ M/l und der Strophanthinkonzentration 5×10^{-7} M/l zeigte sich im Vergleich zu Strophanthin 5×10^{-7} M/l allein eine signifikante ($p < 0,01$) Erniedrigung der Calciumnettokonzentration im linken und der Kaliumnettokonzentration im rechten Myocard.

Im Vergleich zu den Kontrollherzen ergaben sich für alle gemessenen Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium) bei Anwesenheit

Konz. M/l	P _{max} [mm Hg]	dp/dt _c [mm Hg/sec]	dp/dt _r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
Kontrolle	44 ± 7 (7)	5620 ± 1014 (7)	4461 ± 683 (7)	133 ± 2 (7)	186 ± 3 (7)	317 ± 4 (7)
Ald.	43 ± 7 (7)	5776 ± 753 (7)	4377 ± 682 (7)	138 ± 5 (7)	185 ± 4 (7)	324 ± 6 (7)
Stroph. 1 × 10 ⁻⁷	50 ± 8 (7)	6744 ± 998 (7)	5070 ± 796 (7)	130 ± 2 (7)	186 ± 3 (7)	315 ± 5 (7)
" 2 × 10 ⁻⁷	60 ± 10 (7)	8027 ± 1313 (7)	6367 ± 1162 (7)	129 ± 1 (7)	187 ± 5 (7)	314 ± 6 (7)
" 3 × 10 ⁻⁷	72 ± 11 (7)	9304 ± 1356 (7)	7378 ± 1295 (7)	129 ± 3 (7)	185 ± 3 (7)	313 ± 7 (7)
" 4 × 10 ⁻⁷	87 ± 12 (7)	11478 ± 1447 (7)	9056 ± 1302 (7)	135 ± 10 (7)	185 ± 5 (7)	321 ± 8 (7)
" 5 × 10 ⁻⁷	91 ± 13 (7)	13250 ± 1641 (7)	10218 ± 1945 (7)	131 ± 2 (7)	184 ± 1 (7)	316 ± 5 (7)
" 1 × 10 ⁻⁶	120 ± 16 (2)	18000 ± 4141 (2)	1496 ± 6096 (2)	133 ± 3 (2)	195 ± 1 (2)	328 ± 6 (2)

Tab. 8: Einfluß von Strophanthin [Stroph.] (Konzentrationsangaben in der linken Spalte in M/l) bei Anwesenheit von Aldosteron [1,3 × 10⁻⁶ M/l] auf mechanische Parameter des isolierten Meerschweinchenherzens. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen. Weitere Erklärungen siehe Legende zu Tab. Nr. 1.

Konz. M/l	$P_{\max}$ [mm Hg.]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
Kontrolle	69 ± 10 (6)	8818 ± 1050 (6)	6725 ± 959 (6)	140 ± 2 (6)	184 ± 4 (6)	325 ± 5 (6)
Ald. $1,3 \times 10^{-8}$	65 ± 9 (6)	8495 ± 957 (6)	6375 ± 844 (6)	139 ± 1 (6)	189 ± 3 (6)	328 ± 2 (6)
Stroph. 1×10^{-7}	67 ± 9 (6)	9118 ± 865 (6)	7045 ± 874 (6)	142 ± 1 (6)	190 ± 2 (6)	333 ± 1 (6)
" 2×10^{-7}	78 ± 7 (6)	10222 ± 744 (6)	7540 ± 733 (6)	140 ± 3 (6)	185 ± 3 (6)	325 ± 6 (6)
" 3×10^{-7}	94 ± 7 (6)	12165 ± 1028 (6)	9464 ± 622 (6)	141 ± 3 (6)	192 ± 3 (6)	334 ± 2 (6)
" 4×10^{-7}	101 ± 8 (6)	14050 ± 1252 (6)	10357 ± 804 (6)	132 ± 3 (6)	187 ± 7 (6)	320 ± 7 (6)
" 5×10^{-7}	98 ± 13 (4)	13612 ± 1775 (4)	9862 ± 1549 (4)	133 ± 3 (4)	185 ± 7 (4)	320 ± 10 (4)

Tab. 9: Wirkung von Strophanthin [Stroph.] nach Vorbehandlung mit Aldosteron [$1,3 \times 10^{-8}$ M/l] (Konzentrationsangaben in der linken Spalte in M/l) auf mechanische Parameter des isolierten Meerschweinchenherzens.

Angabegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern gesetzten Anzahl von jeweils 4-6 Einzelversuchen. Weitere Erklärungen siehe Legende zu Tab. 1.

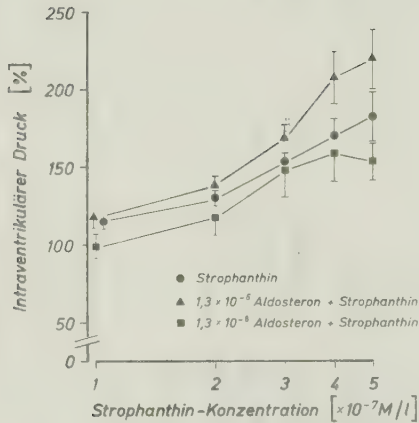


Abb. 7: Änderung des intraventrikulären Druckes [Ordinate in Prozent] durch Strophanthin [Abszisse logarithmischer Maßstab, in M/l] am isolierten Meerschweinchenherzen ohne [Kreise] sowie nach Vorbehandlung mit Aldosteron [$1,3 \times 10^{-6}$ M/l, Dreiecke], [$1,3 \times 10^{-8}$ M/l, Rechtecke]

Angaben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes aus jeweils 5-8 Einzelversuchen.

	Natrium [$\mu\text{M}/100 \text{ mg FG}$]	Kalium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]	Calcium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]	Magnesium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]
Aldosteron $1,3 \times 10^{-8} \text{ M/l}$	Herz li. 11,5 $\pm$ 1,2 (6) [●]	6875 $\pm$ 624 (6) [●]	122 $\pm$ 14 (6) ^{●+}	898 $\pm$ 127 (6) [●]
+ Strophanthin $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$	Herz re. 13 $\pm$ 0,7 (6) [●]	6576 $\pm$ 102,7 (6) ^{●+}	150,9 $\pm$ 11 (6) [●]	942 $\pm$ 70 (6) [●]
Aldosteron $1,3 \times 10^{-6} \text{ M/l}$	Herz li. 13 $\pm$ 0,8 (8) ^{●+}	8087 $\pm$ 444 (8) ^{●+}	134 $\pm$ 13 (8) [●]	1084 $\pm$ 114 (8) [●]
+ Strophanthin $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$	Herz re. 13,4 $\pm$ 0,6 (8) [●]	7635 $\pm$ 714 (8) [●]	163 $\pm$ 31 (8) ^{●+}	1114 $\pm$ 38 (8) [●]

Tab. 10: Elektrolytkonzentrationen bei gleichzeitiger Einwirkung von Aldosteron [$1,3 \times 10^{-8} \text{ M/l}$], [$1,3 \times 10^{-6} \text{ M/l}$] und Strophanthin [$5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$] in der Muskulatur von isolierten Meerschweinchenherzen. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlerer Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern gesetzten Anzahl von jeweils 6-8 Einzelversuchen. Signifikanzangabe [Punkte und Kreuze] siehe Erläuterungen bei Tab. 1 und 5.

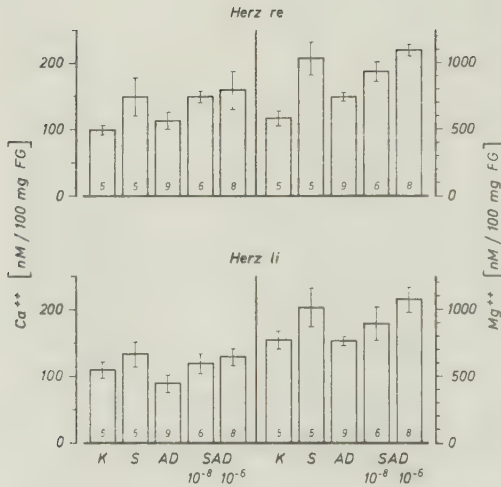


Abb. 8: Verhalten der Calciumkonzentrationen [nM/100 mg FG] linke Ordinat und der Magnesiumkonzentrationen [nM/100 mg FG] rechte Ordinat bei Kontrolle (K) und nach Einwirkung von Strophanthin [S, 5×10^{-7} M/l], Aldosteron [AD, 1×10^{-5} M/l], Aldosteron + Strophanthin [SAD, $1,3 \times 10^{-8}$ M/l, $1,3 \times 10^{-6}$ M/l]. Im oberen Teil der Abb. sind die Verhältnisse beim rechten Ventrikel, im unteren Teil beim linken Ventrikel dargestellt.

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) bei der jeweils am Fußpunkt der Säule eingetragenen Anzahl von Einzelversuchen.

beider Aldosteronkonzentrationen ($1,3 \times 10^{-8}$ M/l und $1,3 \times 10^{-6}$ M/l) in Gegenwart der höchsten Strophanthinkonzentration (5×10^{-7} M/l) signifikante ($p < 0,01$) Erhöhungen (Tab. 10).

6. Die Wirkung von Furosemid

Furosemid wurde im Konzentrationsbereich zwischen 1 bis $7,5 \times 10^{-4}$ M/l untersucht. Dabei wurde unmittelbar nach der Zugabe im Mechanogramm eine Zunahme des intraventrikulären Druckes mit einem Maximum nach 2 Minuten beobachtet. Der Effekt war nach 4 Minuten abgeklungen. Die Steigerung von $P_{\max}$ für den beschriebenen Zeitraum betrug etwa 10 Prozent. Eine pH-Änderung gegenüber der Ausgangslage nach Zugabe von Furosemid trat nicht ein. Im Äquilibrium war der intraventrikuläre Druck statistisch auffällig verändert ($p < 0,05$) (Tab. 11). Die Korrelation zwischen dem intraventrikulären Druck und der Kontraktionsgeschwindigkeit beträgt $r = 0,99$, bzw. der Erschlaffungsgeschwindigkeit $r = 0,99$.

Die Überprüfung der Elektrolyte zeigte eine statistisch signifikante Zunahme ($p < 0,01$) der Kaliumkonzentration um ca. 15% und eine Abnahme der Calciumkonzentration ($p < 0,01$) in beiden Ventrikeln um ca. 28%. Die Magnesium- und Natriumkonzentrationen dagegen blieben im Vergleich zu Kontrollherzen unverändert (Tab. 13, Abb. 10).

7. Die Wirkung von Strophanthin bei gleichzeitiger Furosemidgabe

Ähnlich der Wirkung von Strophanthin bei gleichzeitiger Aldosterongabe, war auch bei der Kombination von Strophanthin über den gesamten Bereich mit Furosemid ($7,5 \times 10^{-4}$ M/l) keine signifikante Änderung der Konzentrationswirkungskurve für den intraventrikulären Druck im Vergleich zur Strophanthineigenwirkung festzustellen. Dies galt auch für die Kon-

Konz. M/l	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
Kontrolle	44 ± 6	6138 ± 828	4367 ± 864	136 ± 2	191 ± 3	327 ± 1
1×10^{-4}	42 ± 6	5993 ± 771	4147 ± 632	138 ± 3	192 ± 3	330 ± 1
3×10^{-4}	38 ± 4	5517 ± 624	3781 ± 512	136 ± 3	190 ± 3	326 ± 1
5×10^{-4}	35 ± 4	5190 ± 517	3637 ± 484	135 ± 3	194 ± 1	329 ± 2
$7,5 \times 10^{-4}$	34 ± 3	5131 ± 439	3550 ± 435	135 ± 3	197 ± 3	332 ± 1

Tab. 11: Wirkung von Furosemid (linke Spalte Konzentrationsangabe in M/l) auf den intraventrikulären Druck $[P_{\max}]$, die Kontraktions- $[dp/dt_c]$ und Erschließungsgeschwindigkeit $[dp/dt_r]$ und die Kontraktionszeiten $[TPT, RT, SD]$. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes aus jeweils 7 Einzelversuchen.

traktionsparameter dp/dt_c , dp/dt_r , TPT, RT und SD (Tab. 12, Abb. 9).

Zwischen dem intraventrikulären Druck und dp/dt_c sowie dp/dt_r ergaben sich deutliche Korrelationen ($r = 0,96$ bzw. $0,90$).

Die Kontrolle der myocardialen Elektrolyte unter Furosemid ($7,5 \times 10^{-4}$ M/l) + Strophanthingabe (5×10^{-7} M/l) erbrachte im Vergleich zur alleinigen Strophanthingabe sowohl im links- als auch im rechtsventrikulären Kammermyocard eine signifikante Reduktion ($p < 0,01$) der Calciumkonzentration (Abb. 10). Die Natrium-, Kalium- und Magnesiumkonzentration im rechtsventrikulären Myocard zeigten mit 20% für Natrium, 13% für Kalium, bzw. 45% für Magnesium eine Abnahme, die statistisch signifikant war ($p < 0,01$). Dagegen war eine Änderung der Kalium-, Natrium- und Magnesiumkonzentration linksventrikulär im Vergleich zu den Strophanthinversuchen statistisch nicht zu sichern.

8. Zur Wirkung der untersuchten Substanzen auf den Extrazellulärraum des isolierten Meerschweinchenherzens

Der Extrazellulärraum wurde als Inulinraum unter statistischen und kinetischen Bedingungen untersucht (s. Methode). Ein Vergleich beider Methoden (Tab. 14) ergibt eine sehr gute Übereinstimmung. Der Inulinraum betrug unter Kontrollbedingungen etwa 20% des Feuchtgewichtes.

Bei direkter Bestimmung des Extrazellulärraumes im Gewebe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem rechten und linken Ventrikel. Die untersuchten Substanzen Aldosteron ($1,3 \times 10^{-6}$ M/l), Canrenoat-Natrium (5×10^{-4} M/l) und Furosemid (5×10^{-4} M/l) ließen keine Wirkung auf die Größe des Extrazellulärraumes erkennen (Tab. 14).

Konz. M/l	$P_{\max}$ [mm Hg]	dp/dt_c [mm Hg/sec]	dp/dt_r [mm Hg/sec]	TPT [msec]	RT [msec]	SD [msec]
Kontrolle	33 ± 3	4552 ± 619	3703 ± 482	142 ± 3	185 ± 4	326 ± 1
Fur. 5×10^{-4}	30 ± 3	4830 ± 739	3653 ± 530	140 ± 2	189 ± 4	329 ± 2
Stroph. 1×10^{-7}	37 ± 4	5953 ± 763	4046 ± 382	137 ± 3	190 ± 3	327 ± 3
" 2×10^{-7}	41 ± 4	6557 ± 864	4873 ± 652	140 ± 3	189 ± 3	330 ± 2
" 3×10^{-7}	46 ± 2	7000 ± 573	4877 ± 372	140 ± 4	189 ± 4	330 ± 0
" 4×10^{-7}	48 ± 3	7487 ± 899	5075 ± 597	135 ± 5	189 ± 3	324 ± 5
" 5×10^{-7}	44 ± 3	6647 ± 850	5517 ± 239	126 ± 3	198 ± 1	325 ± 4

Tab. 12: Steigerung des intraventrikulären Druckes $[P_{\max}]$, der Kontraktions- $[dp/dt_c]$ und Erschlaffungsgeschwindigkeiten $[dp/dt_r]$ und das Verhalten der Kontraktionszeiten $[TPT, RT, SD]$ unter Strophanthineinfluß $[1 - 5 \times 10^{-7} \text{ M/l}]$ nach Vorbehandlung mit Furosemid $[5 \times 10^{-4} \text{ M/l}]$ (Konzentrationsangaben linke Spalte). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) von jeweils 6 Einzelversuchen, bei der Strophanthinkonzentration $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$ von 3 Einzelversuchen.

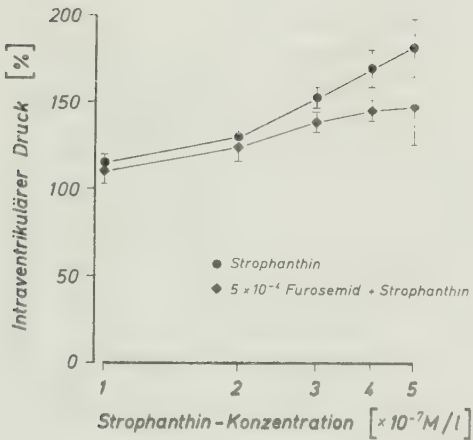


Abb. 9: Konzentrations-Wirkungsbeziehungen von Strophanthin und dem intraventrikulären Druck [in Prozent, Ordinate] bei verschiedenen Strophanthinkonzentrationen [Abszisse M/l, halblogarithmischer Maßstab] auf Meerschweinchenherzen ohne [Punkte] und mit [Rhomben] Vorbehandlung durch Furosemid [$5 \times 10^{-4} \text{ M/l}$].

Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 6-11 Einzelversuchen.

	Natrium [$\mu\text{M}/100 \text{ mg FG}$]	Kalium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]	Calcium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]	Magnesium [$\text{nM}/100 \text{ mg FG}$]
Furosemid	Herz li. 8 $\pm$ 0,2 (8)	7107 $\pm$ 446 (8) [●]	73 $\pm$ 4 (8) ^{●+}	720 $\pm$ 46 (8) ⁺
7,5 x 10 ⁻⁴ M/l	Herz re. 9 $\pm$ 0,3 (8) ⁺	6868 $\pm$ 236 (8) [●]	77 $\pm$ 3 (8) ^{●+}	740 $\pm$ 28 (8) ⁺
Furosemid	Herz li. 10 $\pm$ 0,3 (10)	6709 $\pm$ 288 (10) [○]	118 $\pm$ 13 (10) ^{●+}	858 $\pm$ 25 (10) [○]
7,5x10 ⁻⁴ M/l	Herz re. 11 $\pm$ 0,4 (10) ^{●+}	6305 $\pm$ 324 (10) ⁺	134 $\pm$ 10 (10) ^{●+}	768 $\pm$ 34 (10) ^{○+}
+ Strophanthin				
5 x 10 ⁻⁷ M/l				

Tab. 13: Verhalten der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium bei Einwirkung von Furosemid $[7,5 \times 10^{-4} \text{ M/l}]$ und Furosemid $[7,5 \times 10^{-4} \text{ M/l}]$ mit Strophanthin $[5 \times 10^{-7} \text{ M/l}]$ im linken und rechten Ventrikel des Meerschweinchenherzens. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus der in Klammern angegebenen Anzahl von Einzelversuchen. Signifikanzangaben [Punkte, Punkt im Kreis, Kreuze] s. Tab. 2 und Tab. 5.

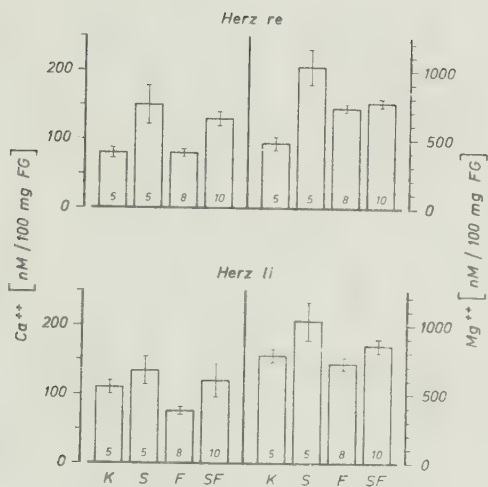


Abb. 10: Verhalten der Calciumkonzentrationen [nM/100 mg FG] linke Ordinaten und der Magnesiumkonzentrationen [nM/100 mg FG] rechte Ordinaten bei Kontrolle [K], nach Gabe von Strophanthin [S, 5×10^{-7} M/l], unter Furosemid [F, $7,5 \times 10^{-4}$ M/l] und bei gleichzeitiger Anwesenheit von Furosemid [SF, $7,5 \times 10^{-4}$ M/l] mit Strophanthin [SF, 5×10^{-7} M/l] in beiden Herzkammern des Meerschweinchenherzens. Eingezeichnet sind die Mittelwerte ($\bar{x}$), der mittlere Fehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) und die Anzahl der Einzelversuche am Fußpunkt der Säulen.

<u>Kontrollen</u>		<u>Aldosteron</u>		<u>Canrenoat-Na</u>		<u>Furosemid</u>						
<u>Inulin</u>		<u>Inulin</u>		<u>Inulin</u>		<u>Inulin</u>						
Auswaschung	li.Ventr.	re.Ventr.	Aus- waschung	li.Ventr.	re.Ventr.	Aus- waschung	li.Ventr.					
$\bar{x}$	25	18,96(3)	21,03(3)	24,5 (10)	18,46(10)	19,23(10)	24,3 (8)	22,7 (8)	27,5 (8)	22,28(7)	22,17(7)	21,1 (7)
$s_{\bar{x}}$	2,47(3)	0,48(3)	0,67(3)	2,29(10)	1,63(10)	1,33(10)	2,07(8)	1,16(8)	1,22(8)	2,55(7)	2,79(7)	2,15(7)

Tab. 14: Größe des Inulinraumes (in Prozent Gewebebeeinheit) unter Kontrollbedingungen sowie nach Einwirkung von Aldosteron $[1,3 \times 10^{-6} \text{ M/l}]$, Canrenoat-Natrium $[5 \times 10^{-4} \text{ M/l}]$ und Furosemid $[5 \times 10^{-4} \text{ M/l}]$. Gegenübergestellt sind für jede der angegebenen Bedingungen der nach Äquilibration mit Inulin direkt im Gewebe bestimmte Raum für das linke und rechte Ventrikelgewebe. Zusätzlich wird der aus der kinetischen Analyse extrapolierte Inulinraum jeweils in der linken Spalte angegeben [Auswaschung].

D. DISKUSSION

Über den Einfluß von Canrenoat auf die Kontraktionskraft der Herzen verschiedener Spezies liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. In den vorliegenden Untersuchungen bewirkte Canrenoat einen konzentrationsabhängigen negativ inotropen Effekt in dem Konzentrationsbereich von 1×10^{-5} M/l bis 1×10^{-3} M/l.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Coraboeuf und Deroubaix (1972) an isolierten Ratten- und Meerschweinchenvorhöfen, an denen unter Canrenoat-Natrium in Konzentrationen von 1,6 bis 10,0 µg/ml ein dosisabhängiger negativ inotroper Effekt auftrat. Dieser auch an perfundierten Rattenherzen in Konzentrationen von 1,2 bis 100 µg/ml Canrenoat-Natrium zu beobachtende Effekt war mit einer Verlängerung des Aktionspotentialplateaus und einer Zunahme des Kalium⁴²-Gehaltes des Myocards verbunden (Coraboeuf und Deroubaix, 1972).

Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde eine statistisch signifikante Erhöhung des Kaliumgehaltes im Myocard des linken Ventrikels gleichzeitig aber eine Abnahme der Calciumkonzentration in beiden Ventrikeln unter Canrenoat beobachtet.

Im Unterschied zu ihren Versuchen am perfundierten Rattenherzen beobachteten Coraboeuf und Deroubaix (1972) an isolierten Vorhofpräparaten nach Gabe von Canrenoat-Natrium in Konzentrationen von 5 bis 100 µg/ml nur einen passageren negativ inotropen Effekt, der von einer später einsetzenden Zunahme der Kontraktionskraft abgelöst wurde. Dabei erscheint die gegebene Erklärung über eine wechselseitige Beziehung zwischen Kontraktionskraft und Koronardurchströmung wenig wahrscheinlich. In den eigenen Versuchen wurde auf eine systematische Messung des koronaren

Gefäßwiderstandes verzichtet, nachdem in Vorversuchen keine Veränderung festgestellt werden konnte. Auch eine durch Veränderung des Extrazellulär-
lär-raumes verursachte Beeinflussung des koronaren Widerstandes wurde
durch direkte Bestimmung des Extrazellulär-lär-raumes, der unter keiner Be-
dingung statistisch signifikant verändert war, ausgeschlossen.

Tanz (1962), Tanz und Kerby (1961), Strauer und Mitarb. (1971) beschrieben am isolierten rechtsventrikulären Papillarmuskel der Katze nach Gabe von Canrenoat eine signifikante Zunahme der Kontraktilitätsparameter. Jedoch war diese Wirkung offenbar nicht spezifisch an die Aufhebung der Wirkung von Aldosteron geknüpft, da Aldosteron sowie auch andere geprüfte Mineralocorticoide ebenfalls die Kontraktilität steigerten (Tanz, 1962; Tanz und Kerby, 1961). Diese Vermutung wird noch dadurch gestützt, daß in den Versuchen von Strauer und Mitarb. (1971) eine Steigerung der Kontraktilitätskraft nur in sehr hohen Konzentrationen von Canrenoat möglich war, wobei dann allerdings eine signifikante Zunahme der Kontraktilitätsparameter zwischen 20 und 50% der Ausgangswerte eintrat. Darüber hinaus war die Erhöhung der Kontraktilitätskraft in diesen Versuchen nur sehr kurzfristig zu beobachten und ging danach in einen stärkeren Abfall der mechanischen Parameter der Herzmuskelkontraktion unter die Ausgangswerte über. Da dieser negativ inotrope Effekt nach Gabe von Canrenoat-Kalium wesentlich stärker auftrat als nach Canrenoat-Natrium, führten Strauer und Mitarb. (1971) diesen auf eine Änderung der extrazellulären Kaliumkonzentration zurück. Aufgrund des ausgeprägten negativ inotropen Effektes von Canrenoat-Natrium in unseren Untersuchungen und des bekanntermaßen geringen Kaliumanteiles im Canrenoat-Kalium ist diese Erklärung nur wenig wahrscheinlich. Die Unterschiede in der Wirkung des Canrenoat auf die Kontraktilität des Myocards scheinen nach den vorliegenden

Untersuchungen eher unspezifischer Natur zu sein und könnten am ehesten durch die verschiedenen Konzentrationsbereiche und Versuchsbedingungen in den einzelnen Untersuchungen erklärt werden.

Im Gegensatz zu den widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirkung von Aldosteronantagonisten auf die Kontraktionskraft des Herzens in Tierversuchen, ergaben sich bei klinischen Untersuchungen aus einer Arbeitsgruppe am Menschen Befunde, die als direkte positiv inotrope Wirkung gedeutet wurden (Schröder et al., 1971 u. 1972; Hüttemann und Schüren, 1972).

Dabei konnten jedoch Schröder et al. (1971) im akuten Versuch keine Dosiswirkungsbeziehung für Spironolacton nachweisen. Dieser Umstand und die Tatsache, daß manche Patienten nicht auf Canrenoat ansprechen, läßt eher eine indirekte Kontraktilitätssteigerung des Herzens im Sinne des Wirksamwerdens extracardialer Mechanismen in situ vermuten.

Eine vorherige Digitalisierung beeinflusst nach Angaben von Schröder et al. (1972) den positiv inotropen Effekt von Canrenoat nicht. Umgekehrt ergab sich in den vorliegenden Untersuchungen nach Gabe von Canrenoat in einer Konzentration von 5×10^{-4} M/l keine Änderung der Strophanthinwirkung, obwohl dies eventuell nach der vorhergehenden Senkung der Kontraktilität durch Canrenoat zu erwarten gewesen wäre.

Dies steht im Einklang mit Befunden von Billy (1972), der bei Versuchen an Hunden in vivo, sowohl nach 5tätiger Vorbehandlung (Canrenoat-Kalium 5 mg/kg i.m.) als auch bei gleichzeitiger akuter Zufuhr (Canrenoat-Kalium 0,02 mÄqu./Minute) keine Beeinflussung des positiv inotropen Glykosideffektes fanden. Im Gegensatz zu den Untersuchungen am Ventrikelmyocard wurde an Purkinjefasern eine geringe Hemmung des Glykosideffektes durch Canrenoat-Kalium in Dosen von 5×10^{-4} M/l beobachtet (Lazzara, 1972). Neben der

fehlenden Wirkung von Canrenoat auf die therapeutische Glykosidwirkung wurde in der vorliegenden Untersuchung auch keine Beeinflussung des Auftretens toxischer Glykosidwirkungen beobachtet. Toxische Glykosidwirkungen traten im gleichen Konzentrationsbereich wie unter Kontrollbedingungen auf, obwohl der entwickelte intraventrikuläre Druck nach Canrenoat absolut wesentlich tiefer lag.

Zu gleichen Ergebnissen kam Lazzara (1972) bei seinen *in vitro* Versuchen an Hunden, wobei er allerdings eine Beeinflussung der Glykosidtoxizität durch höhere Canrenoatkonzentrationen für möglich hielt. Ebenso beobachteten Buck und Lage (1971) bei der Maus *in vivo* nach Vorbehandlung sowie Krämer et al. (1973) und Faivre et al. (1972) am Menschen keine signifikante Beeinflussung der therapeutischen Breite der Herzglykoside.

Dem entgegen stehen Befunde, in denen eine Unterdrückung glykosid-induzierter Arrhythmien als Ausdruck einer Zunahme der therapeutischen Breite durch Canrenoat gesehen wurde, an isolierten Rattenherzen (Cora-boeuf und Deroubaix, 1972), am Meerschweinchenherzen *in vivo* und *in vitro* (Mattern et al., 1972), bei *in vivo* und *in vitro* Versuchen am Hund (Billy, 1972), an der Ratte (Selye et al., 1969) sowie am Menschen (Tourniaire und Blum, 1972; Larcen et al., 1972). Unter Berücksichtigung der verschiedenen Spezies und Dosierungen wurde dieser Effekt von Aldosteronantagonisten im wesentlichen auf folgende Mechanismen zurückgeführt:

Als direkte Wirkung wird eine spezifische Hemmung von Ionenfluxänderungen durch toxische Glykosidkonzentrationen am Myocard verschiedener Spezies postuliert (Billy, 1972; Mattern et al., 1972). Diese Erklärung wird jedoch dadurch relativiert, daß die Refraktärzeit des Herzens unter Aldosteronantagonisten sowohl verlängert (Lüderitz et al., 1972) als auch verkürzt (Grohmann et al., 1972) gefunden wurde.

In vivo wird darüber hinaus noch eine Verminderung der Toxizität derjenigen Herzglykoside, die im wesentlichen durch Abbau in der Leber eliminiert werden, damit diskutiert, daß deren Abbaugeschwindigkeit durch Aldosteronantagonisten gesteigert wird (Selye et al., 1969).

Als Ursache für letzteren Mechanismus kommt nach zahlreichen Untersuchungen (Buck und Lage, 1971; Horvath et al., 1970; Platt, 1972; Leber et al., 1972) eine Induktion bzw. Aktivierung mikrosomaler Enzyme in Frage, wodurch ein beschleunigter hepatischer Abbau dieser Glykoside erklärt werden könnte. Dabei scheint die Unterdrückung von digitalisin-induzierten Arrhythmien sogar eine spezifische Wirkung des Canrenoat zu sein, da Arrhythmien anderer Genese, mit Ausnahme mechanisch bedingter Rhythmusstörungen, nicht durch Aldosteronantagonisten zu beeinflussen waren (Johannson, 1972; Billy, 1972; Coraboeuf und Deroubaix, 1972).

Die von Mattern et al. (1972) am Meerschweinchenmyocard beschriebene Antagonisierung der glykosidinduzierten Verminderung der intrazellulären Kaliumkonzentration durch Canrenoat konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Die wesentliche Voraussetzung für einen solchen Beweis, nämlich das Eintreten einer Verminderung der Kaliumkonzentration durch toxische Herzglykosidkonzentrationen, war unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht nachweisbar.

Im Gegensatz zum Gehirn, an dem unter Canrenoat-Natrium allein eine Natriumretention festgestellt werden konnte (Belz und Kleeberg, 1973), ließ sich am Herzen auch nach höheren Canrenoatgaben keine Veränderung des pro Gewebeeinheit vorhandenen Natrium feststellen.

Jedoch wurde ein Anstieg des Natriumgehaltes in der Muskulatur des rechten und linken Ventrikels nach gleichzeitiger Gabe von Canrenoat und Strophantkin gefunden. Dieser Befund läßt sich ebenso wie die Zunahme des

endogenen myocardialen Calciumgehaltes zwanglos auf die Wirkung toxischer Strophanthinkonzentrationen selbst am Myocard zurückführen (Lee und Klaus, 1971).

Bemerkenswert erscheint allerdings in diesem Zusammenhang, daß unter alleinigem Canrenoateinfluß das intrazelluläre Calcium gegenüber den Kontrollen erniedrigt war. Allerdings kann daraus wegen der Kompartimentierung des myocardialen Calciums (Wood et al., 1969; Klaus und Krebs, 1974) nicht auf den Anteil des freien Calciums geschlossen werden. Das Absinken der Kontraktionskraft deutet eher auf eine Verminderung auch der freien intrazellulären Calciumkonzentration hin.

Eine positiv inotrope Wirkung ist jedoch nach Gabe von Aldosteron in Konzentrationen von $3,3 \times 10^{-8}$ bis 10^{-7} M/l am nach Langendorff druckkonstant durchströmten Katzenherzen (Lefer und Sayers, 1965) und am Katzenpapillarmuskel mit Aldosterondosen von $3,3 \times 10^{-8}$ M/l (Tanz, 1962) beobachtet worden. Darüber hinaus forderte Tanz (1962) aufgrund der fehlenden Beeinflußbarkeit der positiv inotropen Wirkung von Aldosteron durch Canrenoat einen unterschiedlichen Angriffspunkt für Aldosteron und Canrenoat am Herzen. Diese Hypothese scheint jedoch nach den Befunden von Tanz (1962) nicht gerechtfertigt, da in diesen Untersuchungen nicht die Art der pharmakologischen Interaktion, etwa durch Untersuchung der Verschiebung der Dosiswirkungskurve des Agonisten durch den Antagonisten geprüft wurde. Tanz (1962) beobachtete weiterhin eine Zunahme der Myocardempfindlichkeit gegenüber Aldosteron nach Entzug von Natriumbikarbonat aus der Badlösung, wobei allerdings auch ein Abfall des pH-Wertes eintrat. Im Zusammenhang mit einer Verminderung des Plasmabikarbonates nach Verabreichung von Aldosteronantagonisten, das gemeinsam mit Natrium vermehrt renal ausgeschieden wird, sahen Ferlinz et al. (1969) allerdings keine

Änderung der Wasserstoffionenkonzentration, aber eine Zunahme der Plasmakaliumkonzentration bis zu toxischen Bereichen. Die beschriebene positiv inotrope Wirkung von Canrenoat könnte möglicherweise indirekt durch Aldosteron bedingt sein. Dies könnte z.B. dadurch auftreten, daß der durch Canrenoat verursachte Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration (Friis, 1972) die Aldosteronbiosynthese zusätzlich stimuliert (Baumann und Müller, 1972).

Dagegen sah Erbler (1973) die Hemmung der Aldosteronbiosynthese unter Aldosteronantagonisten, Schultis et al. (1972) beobachteten eine Steigerung der Aldosteronsekretionsrate im Urin unter Aldactone.

Ebenso wie für Aldosteronantagonisten wurde auch für Aldosteron die Hemmung toxischer Glykosideffekte beschrieben (Lefer und Sayers, 1965). Dabei ist jedoch zu beachten, daß auch die positiv inotrope Wirkung der Herzglykoside durch Aldosteron am Katzenherzen abgeschwächt wurde (Lefer und Sayers, 1965). Da die Verminderung der Strophanthinwirkung nur dann eintrat, wenn Aldosteron vor Strophanthinzusatz verabfolgt wurde, wurde auf einen gemeinsamen Angriffspunkt der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase geschlossen. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch keine Hemmung des Strophanthineffektes nach Vorgabe von Aldosteron in der Dosis von $1,3 \times 10^{-6}$ M/l bzw. $1,3 \times 10^{-8}$ M/l beobachtet werden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Levy (1969), der dazu noch eine Wirkung von Aldosteron auf die Kontraktilität von isolierten Kaninchenvorhöfen ausschließen konnte. Ähnlichkeiten ergeben sich für Canrenoat und Aldosteron auch insofern, als beide Substanzen eine Verkürzung der Refraktärzeit hervorrufen (Mello und Motta, 1968).

Ein Hinweis auf die Ursache der negativ inotropen Wirkung des Aldosteron in den vorliegenden Untersuchungen könnte der Abfall der endogenen Calciumkonzentration des Herzmuskels sein, obwohl dabei die Frage der intrazellulären Kompartimentierungsänderung (Klaus und Krebs, 1974) vereinfachend ausgeklammert wird. Sehr wesentlich für die Funktion des Herzens ist das Verhältnis der extrazellulären zu den intrazellulären Elektrolytkonzentrationen (Übers. s. Langer, 1971).

Messungen der stationären Elektrolytkonzentrationen können jedoch dabei nur dann eindeutig verwertet werden, wenn stärkere Veränderungen auftreten.

Der Anstieg der intrazellulär gemessenen Kaliumkonzentration wurde wiederholt als Ursache des antiarrhythmischen Effektes diskutiert (Mattern et al., 1972).

In der vorliegenden Arbeit hat sich nun bei Messung der Kaliumkonzentration im Herzen eindeutig zeigen lassen, daß diese unter Canrenoat erhöht wird. Diese Erhöhung unter Canrenoat ist jedoch nicht als spezifische antagonistische Reaktion des Aldosteron zu verstehen, da auch Aldosteron den myocardialen K^+ -Gehalt erhöhte. In den eigenen Versuchen blieb eine Hemmung oder Verschiebung der Digitalistoxizität im Gegensatz zu den anderen genannten Untersuchern möglicherweise deswegen aus, weil die extrazelluläre Kaliumkonzentration konstant gehalten wurde. Im Gegensatz zu dem beschriebenen Abfall des myocardialen Natrium unter Aldosteron (Übers. s. Herken, 1969) beobachteten wir unter Aldosteron für Natrium einen Anstieg. Dies bedeutet, daß die insgesamt im Herzen gemessene Menge an Kationen zunahm. Auf der anderen Seite ergab sich hier ein Unterschied zu Canrenoat, bei dem die Natrium-Nettokonzentration im Myocard konstant

blieb. Die Versuche zeigen, daß trotz unterschiedlicher Beeinflussung des Kationen gehaltes der Herzmuskelzelle ähnliche funktionelle Änderungen hinsichtlich der Digitalistoxizität auftreten können.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die beobachtete Veränderung der Kontraktionskraft in vivo (Siegel, 1969) könnte neben metabolischen Vorgängen auch darin bestehen, daß Änderungen des venösen Zustromes oder der Größe des Extrazellulär raumes unter Aldosteron antagonist en auftreten. Um Hinweise darauf zu bekommen, wurde der Extrazellulär raum untersucht. Wir fanden keine Größenänderung des Extrazellulär raumes unter Aldosteron, Canrenoat und Furosemid. Man muß dabei allerdings berücksichtigen, daß der Extrazellulär raum in unseren Versuchen zuvor nicht pathologisch verändert war. Bereits vorliegende Untersuchungen, die sich mit dieser Frage im Zusammenhang mit extracardialen Wirkungen des Aldosteron befaßten, erbrachten keine Übereinstimmenden Ergebnisse (Übers. s. Herken, 1969).

Nach Gabe von Furosemid beobachteten wir eine geringe statistisch nicht signifikante Abnahme der Kontraktilität des Herzmuskels, wobei in diesem Zusammenhang die signifikante Abnahme der Calciumkonzentration in beiden Ventrikeln ein ursächlicher Faktor sein könnte. Die positiv inotrope Wirkung des Strophanthin wurde auch durch Furosemid nicht beeinträchtigt, obwohl bei der Überprüfung des myocardialen Calciums nach kombinierter Strophanthin-Furosemidgabe im Vergleich zum Gehalt desselben unter alleiniger Strophanthinwirkung ein signifikanter Abfall imponierte. Auch dies zeigt, daß aus der Veränderung der statisch gemessenen Kationenkonzentrationen keine Rückschlüsse auf die Einwirkung auf die Kontraktionskraft gezogen werden können. Das Auftreten von toxischen Wirkungen des Glykosids in Form von Arrhythmien und einer

Abnahme der myocardialen Kontraktilität war bei gleichen Strophanthindosen unverändert nachweisbar.

Bei unseren Versuchen nahm die intrazelluläre myocardiale Kaliumkonzentration unter Furosemid signifikant zu. Diese Zunahme zeigt sich nicht nach kombinierter Strophanthin-Furosemidgabe. Gegenüber alleiniger Strophanthingabe fand sich eine signifikante Erniedrigung des Kaliumgehaltes des rechten Ventrikels nach der erwähnten kombinierten Applikation.

Die Veränderungen des Natriumgehaltes im rechten Ventrikel nach Gabe von Furosemid und Strophanthin möchten wir auf den Einfluß des Strophanthin zurückführen. Zudem ist an der Erythrozytenmembran des Menschen eine Hemmung des Strophanthin-empfindlichen und -unempfindlichen Natriumaustausches durch Furosemid bekannt (Dikshit et al., 1973). Ob dieser Mechanismus auch für die Herzmuskelzelle zutrifft, kann hier nicht entschieden werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An isolierten, isovolumetrisch (10 ml/min Tyrodelösung, Begasung mittels Carbogen, Temperatur 32°C) perfundierten Meerschweinchenherzen wurde der Einfluß von Aldosteron, Canrenoat und Furosemid auf die Wirkung von Strophanthin auf die intraventrikuläre Druckentwicklung (Ballon-Katheter, Statham-Element), die Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit sowie den Elektrolyt-Netto-Gehalt und den Extrazellulär-raum untersucht.

1. Strophanthin ($1-5 \text{ mal } 10^{-7} \text{ M/l}$) führte zur Steigerung des intraventrikulären Druckes sowie der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit um maximal 100%. Canrenoat-Natrium, Aldosteron und Furosemid veränderten die Form der Dosis-Wirkungs-Beziehung für Strophanthin nicht, jedoch fanden sich nach Canrenoat über dem gesamten Strophanthin-Konzentrationsbereich absolut tiefere intraventrikuläre Drucke. Der Eintritt toxischer Glykosideffekte war bei Strophanthin allein und im Zusammenhang mit Canrenoat-Natrium, Aldosteron und Furosemid im gleichen Konzentrationsbereich von 4×10^{-7} bzw. $5 \times 10^{-7} \text{ M/l}$ Strophanthin nachweisbar.
2. Canrenoat-Natrium führte im Konzentrationsbereich von 1×10^{-5} bis $1 \times 10^{-3} \text{ M/l}$ zu einer statistisch signifikanten konzentrationsabhängigen Verminderung der mechanischen Parameter (P_{max} , dp/dt_c , dp/dt_r) der Herzmuskelkontraktion um maximal 70%. Der Zeitablauf der Kontraktion wurde nicht verändert.
3. Aldosteron verursachte eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Verminderung von P_{max} , dp/dt_c , dp/dt_r um maximal 30%.

4. Unmittelbar nach Zugabe von Furosemid 1×10^{-4} M/l bis $7,5 \times 10^{-4}$ M/l kam es zu einem passageren Anstieg des intraventrikulären Druckes. Hingegen kam es im Äquilibrium zu einer geringen ca. 20%igen, statistisch nicht signifikanten Abnahme des intraventrikulären Druckes, der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit. Die zeitliche Dauer der Kontraktion blieb ebenfalls unbeeinflusst.

5. Unter toxischen Glykosiddosen kam es zu einer Zunahme der Konzentrationen von Calcium (rechtsventrikulär 51%, linksventrikulär 21%) und Magnesium (rechtsventrikulär 73%, linksventrikulär 60%) in der Muskulatur beider Ventrikel ($p < 0,01$). Nur rechtsventrikulär konnte desweiteren die Zunahme der Kalium- (20%) und Natriumkonzentrationen (75%) beobachtet werden ($p < 0,01$).

Nach Gabe von Canrenoat-Natrium, Aldosteron und Furosemid waren die Konzentrationen von Calcium linksventrikulär signifikant um 10 bis 30% erniedrigt.

Der Magnesium- und Natriumgehalt beider Ventrikel zeigte keine signifikante Änderung gegenüber den Kontrollen, dagegen stieg der Kaliumgehalt mit Ausnahme des Anteiles im rechten Ventrikel unter Canrenoat-Natrium sowie nach Gabe von Furosemid und Aldosteron an.

Bei gleichzeitiger Einwirkung von Canrenoat-Natrium, Aldosteron und Furosemid konnten die genannten Elektrolytveränderungen unter Strophanthin nur zum Teil gefunden werden. Besonders deutlich war dabei der signifikante Abfall der Calcium-Netto-Konzentration unter Strophanthin-Furosemid-Gabe von 135 nM/100 mg FG bei der Kontrolle auf 118 nM/100 mg FG linksventrikulär, auf 134 nM/100 mg FG rechtsventrikulär entsprechend einem Kontrollwert von 151 nM/100 mg FG.

6. Der mittels Inulin bestimmte Extrazellulärraum des Meerschweinchenherzens veränderte sich unter Einwirkung von Canrenoat-Natrium (5×10^{-4} M/l), Aldosteron ($1,3 \times 10^{-6}$ M/l) und Furosemid (5×10^{-4} M/l) nicht.

Der sowohl kinetisch als auch stationär gemessene Extrazellulärraum betrug bei gleichbleibendem Wassergehalt der Herzen im Mittel etwa 20%.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BAUMANN, K. und J. MÜLLER:

Einfluß von Kaliummangel auf die letzten Schritte der Aldosteron-biosynthese der Ratte.

Schweiz.med.Wschr. 102, 1292-1293, 1972

BELZ, G.G. and U.R. KLEEBERG:

Inhibition of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ and ^{86}Rb -uptake by Canrenone.

Horm.Metab.Res. 5, 312, 1973

BILLY, K.Y.:

Potassium canrenoate: Reversal of toxic electrophysiologic effects of digitalis in the dog heart.

In: Controversies in Clinical Pharmacology and Drug Development, pp. 183-194, 1972

BUCK, S.H. and G.L. LAGE:

Possible mechanism of the prevention of digitoxin toxicity by spironolactone in the mouse.

Arch.int.Pharmacodyn. 189, 192-197, 1971

CORABOEUF, E. and E. DEROUBAIX:

Effects of canrenoate-Na on isolated cardiac tissues.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 33-34, 1972

CORABOEUF, E. and E. DEROUBAIX:

Positiv inotropic and antiarrhythmic effects of canrenoate-Na on isolated cardiac muscle.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 117-118, 1972

DIKSHIT, K., J.K. VYDEN, J.S. FORRESTER, K. CHATTERJEE, R. PRAKASH and H.J.C. SWAN:

Renal and extrarenal haemodynamic effects of furosemid in congestive heart failure after acute myocardial infarction.

New Engl.J.Med. 24, 1087-1090, 1973

ERBLER, H.C.:

On the mechanism of the inhibitory action of the spironolactone SC 9376 (aldadiene) on the production of corticosteroids in rat adrenals in vitro.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 277, 139-149, 1973

FAIVRE, G., J.M. GILENKRAITZ, J.L. NEIMAN et M. HUMBERT:

Etude d'un antialdosterone injectable au stade aigu de l'infarctus du myocarde.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 128-131, 1972

FERLINZ, R., E. SCHROERS und M.J. STADELER:

Ergebnisse der Behandlung der chronischen alveolären Hypoventilation mit Aldadiene-Kalium.

Med.Welt 20, 1751-1754, 1969

FRIIS, Th.:

Exchangeable sodium and potassium during spiro lactone therapy.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 35-37, 1972

GROHMANN, H.W., K. THEISEN, R. HALBRITTER, Kh.R. KOCZOREK und H. JAHRMARKER:

Zur Wirkung von Aldadiene-Kalium auf die Refraktärzeit des menschlichen Herzens.

Klin.Wschr. 50, 754-756, 1972

HANDELSMANN, M.B. and J. DRABKIN:

Use of anthrone reagent to estimate inulin in the presence of glucose.

Proc.soc.exp.Biol. (New York) 86, 356-360, 1954

HERKEN, H.:

Aldosteron-Antagonisten.

In: H. Herken (Hrsg.). Diuretica.

Handbuch d.exp.Pharmakologie. Vol. XXIV. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 436-491, 1969

HORVATH, E., A. SOMOGYI und K. KOVACS:

Einfluß von Spironolacton auf das Regenerationsvermögen der Leber bei Ratten.

Klin.Wschr. 48, 385-387, 1970

HÖSING, U.:

Über die Beeinflussung der negativ inotropen Barbituratwirkung durch Herzglykoside, Katecholamine und Methylxanthine am linken Ventrikel des isolierten Meerschweinchenherzen.

Inauguraldissertation, Mainz 1973

HÜTTEMANN, U. und K.P. SCHÖREN:

Zur Behandlung des Cor pulmonale mit Aldactone (Spironolactone, Canrenoat-Kalium).

Dtsch.med.Wschr. 97, 1533-1535, 1972

JEWELL, B.R. and J.R. BLINKS:

Drugs and mechanical properties of heart muscle.

Ann.Rev.Pharmacol. 8, 113-130, 1968

JOHANSON, B.W.:

Spironolactone and canrenoate-potassium in the treatment of cardiac arrhythmias.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 124-127, 1972

KLAUS, W. und R. KREBS:

Kinetische Analyse der Calcium-Kompartimente im Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen und Strophanthineinwirkung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 283, 277-292, 1974

KRÄMER, K.-D., P. GHABUSSI und H. HOCHREIN:

Klinische Prüfung der subtoxischen Vollwirk- und Erhaltungsdosis von Digoxin unter dem Einfluß von Spironolactone.

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23, 508-511, 1973

LANGER, G.A.:

The intrinsic control of myocardial contraction-ionic factors.

New Engl.J.Med. 285, 1065-1071, 1971

LARCAN, A., M. CALAMAI, H. LAMBERT et F. JACOB:

Les indications de la spironolactone au cours des intoxications.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 213-216, 1972

LAZZARA, R.:

Effects of potassium canrenoate on the normal and digitalis-poisoned canine Purkinje fibers.

In: Controversies in Clinical Pharmacology and Drug Development, pp. 195-201, 1972

LEBER, H.W., G. HARDERS, P. PRAWER und G. SCHÖTTERLE:

Untersuchungen zum Einfluß von Aldactone auf mikrosomale Enzyme der Leber bei Ratte und Mensch.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 12-15, 1972

LEE, K.S. and W. KLAUS:

The subcellular basis for the mechanism of inotropic actions of cardiac glycosides.

Pharmacol. Rev. 23, 193-261, 1971

LEFER, A.M. and G. SAYERS:

Antagonism of the inotropic action of ouabain by aldosterone.

Am.J.Physiol. 208, 649-653, 1965

LEVY, J.V.:

Positive inotropic effect of ouabain on rabbit left atria following aldosterone pretreatment.

Arch.int.Pharmacodyn. 181, 133-140, 1969

LÖDERITZ, B., C. NAUMANN D'ALNONCOURT, H. AVENHAUS und H.-D. BOLTE:

Zur cardialen Wirkung des Aldosteronantagonisten - elektrophysiologische Messungen am Papillarmuskel des Herzens.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1066-1069, 1972

LOCKETT, M.F. and R.W. RETALLACK:

Factors controlling the secretion of a substance biologically resembling the 18-monoacetate of d-aldosterone by heart muscle.

J.Physiol. 210, 717-725, 1970

MATTERN, H., W. SCHAUMANN und K. KOCH:

Beeinflussung der Wirkung von B-Methyl-Digoxin durch Aldosteronantagonisten.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 139-141, 1972

MELLO, W.C. and G.E. MOTTA:

The effect of aldosterone on membrane potential of cardiac muscle fibers.

J.Pharmacol.exp.Ther. 167, 166-172, 1968

MENG, K.:

Zum renalen Wirkungsmechanismus der Diuretica.

Dtsch.med.Wschr. 95, 2089-2094, 1970

PLATT, D.:

Biochemische und elektronenoptische Untersuchungen zur Wirkung von Spironolacton und Aldosteron auf Lysosomen.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 225-228, 1972

SACHS, L.:

Statistische Auswertungsmethoden. 4. Auflage

Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974

SCHRÖDER, R., B. RAMDOHR, U. HÜTTEMANN und K.P. SCHÜREN:

Direkt positiv inotrope Herzwirkung von Aldactone (Spironolacton, Canrenoat Kalium).

Dtsch.med.Wschr. 97, 1535-1538, 1972

SCHULTIS, K.J., C. WITGERT und O. HAHN:

Zum Effekt von Aldactone beim experimentellen Hyperaldosteronismus auf Nebennierenhormone und den Ionenhaushalt männlicher Probanden.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 28-30, 1972

SELYE, H., I. MECS and T. TAMURA:

Effect of spironolactone and norbolethone on the toxicity of digitalis compounds in the rat.

Brit.J.Pharmacol. 37, 485-488, 1969

SIEGEL, J.H.:

The myocardial contractile state and its role in the response to anesthesia and surgery.

Anesthesiology 30, 519-564, 1969

SCHRÖDER, R., K.P. SCHÜREN, G. BIAMINO, V. MEYER und W. SADÉE:

Positiv-inotrope Herzwirkung von Aldadien Kalium (aldactone pro injectione).

Klin.Wschr. 49, 1093-1096, 1971

SOLOMON, A.K.:

Compartmental methods of kinetic analysis.

In: Mineral Metabolism, Edit. C.L. Comar and F. Dronner

Acad.Press, New York, Vol. 1, pp. 119-167, 1960 A

STAUER, B.E., H. AVENHAUS and M. NOSE:

Evidence for a positive inotropic effect of aldadiene (-K,-Na) on the isolated ventricular myocardium.

Klin.Wschr. 50, 387-389, 1971

STRAUER, B.E.:

Kriterien zur Beurteilung der Myocardkontraktivität am normalen Herzmuskel.

Klin.Wschr. 51, 295-306, 1973

STRAUER, B.E.:

Kriterien zur Beurteilung der Myocardkontraktivität am hypertrophierten und insuffizienten Herzen.

Klin.Wschr. 51, 307-321, 1973

TANZ, R.D.:

Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated cardiac tissue preparations; including the effects of ph, ouabain and SC-S109.

J.Pharmacol.exp.Ther. 135, 71-78, 1962

TANZ, R.D. and C.F. KERBY:

The inotropic action of certain steroids upon isolated cardiac tissue; with comments on steroidal cardiotonic structure-activity relationships.

J.Pharmacol.exp.Ther. 131, 56-64, 1961

TOURNIAIRE, A. et J. BLUM:

L'hyperexcitabilité myocardique des cardiopathies décompensées: effets de la spironolactone.

In: Extrarenal activity of aldosterone and its antagonists.

Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 142-146, 1972

WOOD, E.H., R.S. HEPPNER and S. WEIDMANN:

Inotropic effects of electric currents. I. Positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action potentials. II. Hypotheses: Calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects.

Circulat.Res. 24, 409-445, 1969

Lebenslauf

Am 31.5.1944 wurde ich, Astrid Ursula Buchenau, als zweites Kind des technischen Angestellten Arno Buchenau und seiner Ehefrau Margarete Buchenau, geb. Stephan, in Stettin geboren.

Im Jahre 1944 siedelte unsere Familie nach Gröbitz/Kr. Weißenfels über. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Grundschule. Ab September 1958 begann der Besuch der Oberschule in Schulpforta bei Naumburg. Das Abitur legte ich im Juli 1962 ab. Mein praktisches Jahr absolvierte ich vom September 1962 bis August 1963 am Kreiskrankenhaus Bitterfeld.

Am 2.9.1963 begann für mich das Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Sommer 1969. Die Approbation als Arzt wurde mir am 28. August 1969 erteilt.

Vom 1.11.1969 bis 27.2.1973 war ich als Assistenzärztin am Bezirkskrankenhaus Dessau tätig.

Am 27.2.1973 verließ ich illegal die DDR.

In der Bundesrepublik war ich vom 15.4.1973 bis 31.3.1974 am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz als wissenschaftliche Mitarbeiterin angestellt. Ab 1.4.1974 nahm ich die Tätigkeit als Assistentin an der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf, die ich am 31.12.1974 beendete.

Seit 1. Januar 1975 arbeite ich an der Inneren Klinik der Städtischen Krankenanstalten Bad Nauheim. Die Anerkennung als Arzt für Innere Medizin wurde mir am 12.11.1975 erteilt.

Seit dem 22.6.1973 bin ich mit Herrn Dr. med. Winfried Gladisch verheiratet.

